

CAPÍTULO 6. EFEITO PRIMÁRIO DOS GENES, GENOCÓPIAS, EXPRESSIVIDADE E PENETRÂNCIA

O efeito primário dos genes é a síntese das cadeias polipeptídicas, isto é, das seqüências de aminoácidos unidos entre si por *ligações peptídicas* (-CO-NH-), que constituem tanto as proteínas estruturais quanto as enzimas. É por isso que, se um gene sofrer uma alteração (mutação), seu produto primário, isto é, a cadeia polipeptídica por cuja síntese esse gene é responsável, também terá sua constituição química alterada.

As hemoglobinas S, C e D Punjab, mencionadas no capítulo 2, são exemplos de proteínas estruturais resultantes de mutações que alteram a composição química das cadeias beta normais da hemoglobina A. A mutação que determina a substituição do ácido glutâmico da posição 6 dessas cadeias beta por valina provoca o aparecimento da hemoglobina S, ao passo que a mutação que comanda a substituição desse mesmo ácido glutâmico por lisina é responsável pelo aparecimento da hemoglobina C, enquanto a hemoglobina D Punjab é consequência de uma mutação que determina a substituição do ácido glutâmico da posição 121 da cadeia beta da hemoglobina por glutamina.

A produção das variantes A, A⁻ e Mediterrânea de G-6PD, também mencionadas no capítulo 2, fornecem, por sua vez, exemplos de mutações que afetam uma proteína enzimática por substituição de aminoácidos presentes na G-6PD normal (variante B). No caso da variante A o ácido aspártico da posição 126 da variante B é substituído por asparagina, enquanto que na variante Mediterrânea a fenilalanina da posição 188 é substituída por serina. A variante A⁻ é o resultado de duas mutações que conduzem a duas substituições de aminoácidos (o ácido aspártico da posição 126 é substituído por asparagina e a valina da posição 68 é substituída por metionina).

Evidentemente, a modificação provocada por uma mutação na composição química do produto primário do gene repercute nas propriedades físico-químicas e fisiológicas desse produto. Entretanto, a intensidade dessa repercussão depende muito da natureza da mutação. Assim, enquanto certas mutações são prejudiciais porque afetam a saúde, a capacidade reprodutiva ou até mesmo a sobrevivência das pessoas que as manifestam, outras não são detectadas clinicamente.

As hemoglobinas S e D Punjab constituem bom exemplo para ilustrar essa afirmação. Realmente, ambas são o resultado de mutações que afetam as cadeias beta da hemoglobina pela substituição de um aminoácido e ambas migram com a mesma velocidade quando submetidas à eletroforese em fitas de acetato de celulose, em pH 9,1. Contudo, do ponto de vista médico, as consequências da mutação que determina a hemoglobina S são muito mais importantes do que aquelas induzidas pela mutação responsável pela hemoglobina D Punjab. Isso acontece porque esta última tem alta solubilidade, a qual se mantém mesmo no estado desoxigenado, ao passo que a hemoglobina S é muito menos solúvel do que a hemoglobina A, mormente em condições

oxigenoprivas, ocasião em que suas moléculas se agregam em polímeros muito longos e provocam a falciformação das hemácias.

Está claro, porém, que as alterações fenotípicas desencadeadas pela agregação da hemoglobina S em polímeros (falciformação, aglutinação intravascular, trombose e hemólise, e as demais complicações advindas desses fenômenos), as quais constituem o efeito pleiotrópico do gene mutante, dependerão muito da atuação de fatores do ambiente, que predisõem ou agravam a falciformação das hemácias, dentre os quais os mais importantes são a hipoxemia, a acidose, a desidratação e a vasoconstrição. Além disso, a própria constituição genética do indivíduo que possui o gene da hemoglobina S, isto é, a constelação gênica presente nessa pessoa, também desempenhará papel relevante na manifestação dos efeitos pleiotrópicos dessa mutação.

Quando o produto primário do gene é um polipeptídio que entra na composição de uma proteína enzimática, as mutações sofridas por ele podem não afetar a atividade da enzima ou até, mais raramente, aumentá-la. Contudo, os genes mutantes de maior interesse médico são, é claro, os que determinam diminuição acentuada ou supressão da atividade enzimática. Assim, por exemplo, dentre as numerosas variantes de G-6PD surgidas por mutação, reconhecem-se, atualmente, as que não tem deficiência de atividade, as que apresentam pouca deficiência, as que mostram pequena atividade e as da que chegam a ter o dobro da atividade enzimática da variante normal (B). Do ponto de vista médico, porém, são importantes aquelas com pouca atividade, como é o caso da variante Mediterrânea, com menos de 10% da atividade da G-6PD normal, ou da variante A⁻ que, nas hemácias com mais de 50 dias, não ultrapassa 20% da atividade da variante B. Tal importância

Tabela 1.6. Fármacos que podem produzir crise hemolítica em indivíduos com deficiência de G-6-PD.

Emprego	Fármacos
Analgésicos e antipiréticos	Acetanilida, acetofenetidina*, ácido acetilsalicílico*, aminopirina (C), antipirina (C)
Antibacterianos sulfonamídicos e sulfônicos	Diaminodifenilsulfona (DDS), salicilazulfapiridina (azulfadina), sulfacetamida, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametoxipiridazina, sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfisoxazol (gantrisona), sulfoxona, tiazolsulfona
Antibacterianos não-sulfônicos	Ácido p-aminosalicílico (PAS), cloranfenicol, furadantina (nitrofurantoína), furaltodona (altofur), furazolidona, nitrofurazona (furacina)
Antimaláricos	Pamaquina, pentaquina, primaquina, quinacrina, quinina, quinocida
Diversos	Ácido ascórbico*, ácido nalidíxico, azul de metileno*, dimercaprol (BAL)*, fenil-hidrazina, naftalina, nitritos*, trinitrotolueno, vitamina K ₁ *

(C) - Apenas em indivíduos caucasóides.

* - Quando associados a infecções e outros fatores predisponentes, como doenças crônicas.

decorre do fato de elas poderem provocar crise hemolítica em seus portadores quando eles se expõem a certos fármacos (Tabela 1.6), a favas e outras leguminosas, a infecções bacterianas ou a vírus, ou quando manifestam acidose diabética.

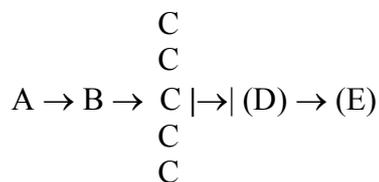
ERROS INATOS DO METABOLISMO

Quando o efeito do gene mutante se traduz por uma suspensão total ou parcial da atividade de uma enzima que catalisa alguma reação do metabolismo intermediário, pode ocorrer o assim chamado *erro inato do metabolismo*. Essa designação foi sugerida por Garrod (1908), o pai da Genética Bioquímica, para caracterizar as doenças resultantes da disfunção de origem genética de uma enzima necessária a um processo metabólico normal.

Uma alteração metabólica com conseqüências patológicas pode ser provocada de vários modos por uma perda total ou parcial de uma atividade enzimática (Snyder, 1959). Vejamos como isso pode acontecer ao considerar uma seqüência de reações, que podemos representar por



na qual cada seta representa uma determinada enzima que catalisa a transformação de uma substância em outra. Se, como resultado de uma mutação, a proteína enzimática que catalisa a transformação $C \rightarrow D$ perder sua atividade ou não atingir a atividade da enzima normal, haverá um acúmulo do precursor C, o que poderá ser representado por



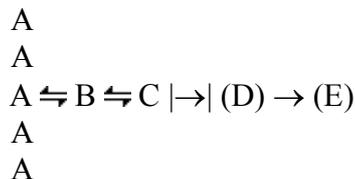
onde os parênteses servem para indicar que as substâncias D e E não são mais produzidas ou que elas são produzidas em quantidade muito pequena. As conseqüências patológicas do acúmulo do precursor poderão advir do seu armazenamento em certos órgãos ou tecidos, ou do aumento de sua concentração sangüínea e urinária.

Nesse modelo de erro inato do metabolismo podem ser enquadradas, por exemplo, a *doença de Tay-Sachs* e a *xantinúria*. A primeira é decorrente da falta de *hexosaminidase A*, que provoca o acúmulo do *gangliosídeo GM2* nas células ganglionares do cérebro. A xantinúria, por sua vez, resulta da falta de oxidação da xantina em ácido úrico, por deficiência da *xantinaoxidase*. Como conseqüência, a xantina é eliminada em grandes quantidades pela urina, podendo haver formação de cálculos e hematúria.

O acúmulo do precursor imediato da reação bloqueada não ocorrerá se as reações anteriores ao ponto do bloqueio forem reversíveis. Assim, usando o modelo



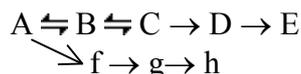
se, em consequência de uma mutação, a enzima que catalisa a reação $C \rightarrow D$ perder sua atividade ou não atingir a atividade da enzima normal, o resultado poderá ser o acúmulo de uma substância precursora em algum ponto anterior à reação bloqueada, como, por exemplo, no esquema abaixo



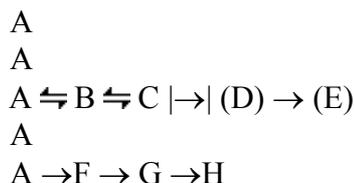
mas é possível ocorrer a manifestação de uma alteração determinada pela falta da substância D ou E, sem que haja acúmulo perceptível de um precursor.

A *doença de von Gierke* e o *albinismo óculo-cutâneo tirosinase-negativo* obedecem a esse modelo. No caso da doença de von Gierke a mutação que afeta a atividade da *glicose-6-fosfatase* provoca o acúmulo, no fígado e nos túbulos renais, de um precursor bem anterior ao da reação bloqueada, isto é, do próprio *glicogênio*. Disso resulta hepatomegalia, com episódios freqüentes de hipoglicemia, além de glicosúria e aminoacidúria decorrentes de lesões nos túbulos renais. Já em relação ao albinismo óculo-cutâneo tirosinase-negativo não existe acúmulo de tirosina, nem de um precursor dessa substância. Apesar do bloqueio da reação $\text{tirosina} \rightarrow \text{DOPA}$, detecta-se somente a falta de melanina, em decorrência da deficiência de tirosinase. Nesse caso, a tirosina não é oxidada, não se formando, portanto, a 3,4 di-hidroxifenilalanina (DOPA), fundamental para a produção de melanina, como se pode constatar na Figura 5 do capítulo 4 (Figura 5.4).

O efeito das mutações que diminuem a atividade de uma enzima pode ter maiores consequências nos casos em que a série de reações inclui mais de uma via metabólica como, por exemplo, no modelo



onde $A \rightarrow f \rightarrow g \rightarrow h$ é a via metabólica alternativa e as letras minúsculas indicam que a quantidade de substância A metabolizada por essa via é menor. Se houver um bloqueio da reação $C \rightarrow D$, o resultado pode ser não apenas a ausência de substâncias D e E, e o acúmulo da substância A mas, ainda, um aumento de substâncias resultantes da via alternativa, em decorrência da utilização forçada dessa via metabólica. Isso pode ser representado por



A fenilcetonúria se enquadra nesse modelo porque, de acordo com a Figura 5.4 a deficiência de hidroxilase hepática, ao impedir a oxidação da fenilalanina e provocar o seu acúmulo no sangue,

força uma série de reações que aumentam a concentração de derivados da fenilalanina, os quais alteram o equilíbrio de aminoácidos nas células dos indivíduos com essa anomalia recessiva.

Outra complicação resultante do acúmulo de uma substância em uma via metabólica pode ser o seu efeito inibitório sobre uma reação que faz parte de outra seqüência. É o caso, por exemplo, da depressão da biotransformação da tirosina em DOPA nos pacientes com fenilcetonúria, em decorrência da concentração elevada de fenilalanina no sangue, a qual tem efeito inibidor sobre a tirosinase.

O conhecimento de que os produtos primários dos genes são as cadeias polipeptídicas que constituem as proteínas estruturais e as enzimas torna mais compreensível o fato de serem os caracteres qualitativos aqueles que maiores facilidades oferecem ao reconhecimento da variação genotípica, pois as próprias proteínas estruturais alteradas ou as enzimas com atividade deficiente são formas alternativas de caracteres qualitativos. Por outro lado, ao se reconhecer que um determinado fenótipo tem mecanismo de herança monogênico, pode-se supor que o produto primário do alelo responsável por ele é uma proteína estrutural ou uma enzima, com atuação importante em alguma fase do desenvolvimento ou durante toda a vida do indivíduo. Além disso, tal hipótese tem grande probabilidade de ser demonstrada, mesmo que a respeito do fenótipo em estudo somente se tenham, no momento do estabelecimento da hipótese, informações obtidas em bases clínicas a respeito dos efeitos secundários do gene. Assim, ao estudar um estado patológico cuja transmissão hereditária admite interpretação monogênica, inferida pela análise de sua distribuição em famílias, pode-se, com base no conhecimento da fisiopatologia da doença, buscar os elementos necessários para interpretá-la bioquimicamente, a fim de determinar o produto primário do gene responsável pela manifestação do estado mórbido.

Como se pode ver, partindo de uma inferência estatística, pode-se chegar à descoberta do erro inato do metabolismo responsável pela manifestação de uma doença e, quando isso acontecer, chegar-se-á, também, à definição do seu sinal patognomônico. Por aí se vê que a excessiva abstração dos geneticistas, ao resumir sob o nome de caráter todos os sinais e sintomas de uma doença, propicia-lhes um método de investigação da etiologia das doenças de origem endógena que se destaca dentre todos os outros existentes em Medicina.

Um outro ponto que fica mais compreensível diz respeito ao fato de que certas heredopatias se manifestam precocemente, enquanto outras têm manifestação tardia. De fato, se os processos bioquímicos necessários ao desenvolvimento e às atividades vitais do organismo obedecem a uma cronologia bem definida, e se tais processos estão na dependência do genótipo individual, parece óbvio que os alelos determinadores de alterações daqueles processos também mostrem uma cronologia de atuação correspondente. Assim, se a ação de uma determinada enzima é essencial para o desenvolvimento dos indivíduos na época da puberdade, parece lógico que uma deficiência

geneticamente condicionada dessa enzima mostrará efeito limitante do desenvolvimento nessa época, tendo, portanto, maior probabilidade de ser percebida nessa fase.

Por outro lado, uma enzima pode ter função primordial na manifestação de um caráter em uma fase precoce do desenvolvimento dos seres humanos, mas perdê-la posteriormente, como é o caso da hidroxilase de fenilalanina. Ao impedir o acúmulo de fenilalanina no organismo, essa enzima tem uma atuação de importância fundamental entre os fatores que garantem o desenvolvimento de inteligência normal apenas até mais ou menos os seis anos de idade. Superada essa fase, a importância dessa enzima, como já foi mencionado anteriormente, deixa de ser crucial para o desenvolvimento da inteligência.

Como exemplos de heredopatias com manifestação precoce podem ser mencionadas, além da fenilcetonúria, a *síndrome adrenogenital*, a *galactosemia* por deficiência de *uridiltransferase de 1-fosfato de galactose* e a *acondroplasia*, enquanto que a *coréia de Huntington*, a *polineuropatia amiloidótica familiar* e o *glaucoma* servem para exemplificar doenças hereditárias de manifestação tardia. Vale a pena um breve comentário sobre as doenças que estão sendo mencionadas pela primeira vez neste volume.

A galactosemia é uma anomalia recessiva rara que pode ser decorrente de uma mutação que afeta o gene responsável pela produção de uridiltransferase de 1-fosfato de galactose (GALT), cujo loco está situado no braço superior do cromossomo 9, na região 9p13. A deficiência dessa enzima impede que o 1-fosfato de galactose (Gal-1 P) se transforme em 1-fosfato de glicose (G-1 P). Em consequência disso há acúmulo de Gal-1 P nas células sanguíneas, fígado e outros tecidos, provocando lesões no parênquima hepático e aparecimento precoce de catarata (um a dois meses de idade). Dias ou, no máximo, semanas após a primeira ingestão de leite, as crianças com galactosemia apresentarão vômitos, diarreia, icterícia e desidratação, e seu desenvolvimento físico e mental será retardado. A detecção precoce da galactosemia, para a prescrição de dieta livre de galactose, é importantíssima para evitar as consequências da deficiência de GALT.

A acondroplasia é um tipo de nanismo com transmissão autossômica dominante. O recém-nascido acondroplásico, além da hipotonia muscular, exhibe macrocefalia, nariz em sela, caixa torácica relativamente pequena, abdome normal, úmero e fêmur curtos e mão relativamente pequena, a qual, quando aberta, mostra os dedos em posição de tridente. Durante o desenvolvimento acentua-se a saliência da fronte, o nariz em sela e a hipoplasia do centro da face, sendo freqüente o aparecimento de lordose lombar e o arqueamento das pernas. Nos recém-nascidos é importante o diagnóstico diferencial entre a acondroplasia e o *nanismo diastrófico*, que tem como sinal característico a pequenez do primeiro metacarpiano, ficando o polegar com implantação proximal (posição de pedido de carona). Frequentemente se observa pé torto varo, acompanhado de limitação dos movimentos de flexão (Smith, 1982). Visto que o nanismo diastrófico é uma heredopatia

autossômica recessiva, o risco de um casal normal que teve uma criança com essa anomalia vir a gerar outra com a mesma alteração é 25 %. Já um casal normal, sem história familiar de nanismo acondroplásico, que gera uma criança com acondroplasia não corre risco de gerar outra com essa anomalia porque, nessa família, o nanismo acondroplásico surgiu por mutação.

A coréia de Huntington é uma doença neurológica com transmissão autossômica dominante, que se caracteriza por manifestações coreiformes e demência progressiva, com lesões degenerativas no córtex cerebral e óbito entre 4 a 20 anos após o início da doença. Como se pode constatar na Tabela 2.6 a coréia de Huntington mostra grande variabilidade quanto à época da manifestação inicial da doença (geralmente um distúrbio emocional seguido de convulsões e movimentos coréicos). Atualmente se sabe que o loco do gene da coréia de Huntington está localizado no braço superior do cromossomo 4 (4 *p ter-p* 16.2).

Tabela 2.6 .Distribuição de 762 indivíduos com coréia de Huntington, segundo a idade de manifestação da doença (Wendt *et al.*, 1959).

Grupo etário	Freqüência	Freqüência acumulada
6-10	0,1	0,1
10-15	0,7	0,8
15-20	1,4	2,2
20-25	3,2	5,4
25-30	7,6	13,0
30-35	8,9	21,9
35-40	13,4	35,3
40-45	16,4	51,7
45-50	19,8	71,5
50-55	14,0	85,5
55-60	9,6	95,1
60-65	3,5	98,6
65-70	1,1	99,7
70-75	0,3	100,0

A polineuropatia amiloidótica familiar do tipo I ou doença de Corino de Andrade, grande neurologista português, é uma doença neurológica com transmissão autossômica dominante, com alta prevalência no norte de Portugal, mormente em Póvoa do Varzim, de onde partiu grande corrente migratória para o Brasil. Essa heredopatia se manifesta, geralmente, entre os 20 e os 40 anos de idade, mas pode ter início bem mais tardio (Coutinho e Ribeiro, 1988; Sousa, Lobato e Sequeiros, 1988). Ela se caracteriza pela deposição de amilóide nos espaços extracelulares do tecido conjuntivo, sendo que essa amiloidose precede a manifestação dos primeiros sintomas (parestesias, disestesias ou perda da sensibilidade termoálgica das extremidades dos membros inferiores, diarréia, impotência e emagrecimento). O componente fundamental das fibrilas de amilóide é uma *transtirretina* anormal, que difere da usual pela substituição de um aminoácido, que é a valina da

posição 30 por metionina (Pinho e Costa e Saraiva, 1988). O loco responsável pela transtirretina está situado no cromossomo 18, na região 18q 11.2-q12.1.

O glaucoma hereditário é um glaucoma primário, que resulta do aumento da pressão intra-ocular, em consequência da obstrução do canal de Schlemm, o que prejudica a drenagem do humor aquoso para as veias esclerais e conjuntivas. Uma das consequências da hipertensão ocular é a atrofia da retina, o que, evidentemente, pode provocar cegueira. O glaucoma pode manifestar-se entre 15 e 20 anos de idade (glaucoma juvenil) ou idades mais elevadas e tem, regra geral, transmissão autossômica dominante.

GENOCÓPIAS

Sabe-se de longa data que certas hereditopatias são heterogêneas do ponto de vista genético, o que equivale a dizer que genes diferentes podem determinar hereditopatias aparentemente idênticas. Tais genes, que são chamados de *genocópias*, pertencem, mais freqüentemente, a locos distintos, mas podem ser alelos. Um exemplo de genocópia que se tornou clássico foi tirado de uma observação de Stevenson e Cheeseman (1956) a respeito de um casal de surdo-mudos pertencentes a famílias nas quais a surdo-mudez tinha um padrão de herança recessivo autossômico (casal 11-7 × 11-9 da Figura 1.6).

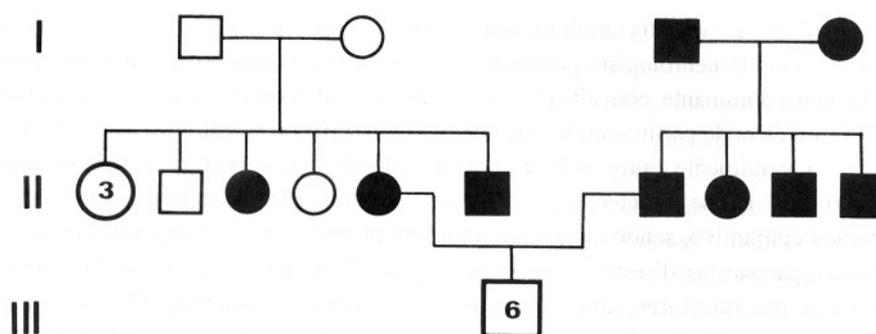


Fig.1.6. Heredograma que serve para ilustrar que a surdo-mudez com transmissão autossômica recessiva pode ter mais de uma etiologia genética (Stevenson e Cheseman, 1956)

Visto que parecia claro que o casal 11-7 × 11-9 da Figura 1.6 somente poderia ter filhos surdo-mudos foi surpreendente constatar que todos os seus 6 filhos tinham audição normal. Tal observação torna, pois, plausível aceitar que, nesse caso, a surdo-mudez do cônjuge feminino foi determinada por um gene autossômico diferente daquele que, em homozigose, produziu a mesma anomalia no cônjuge masculino. Assim, se esses genes não forem alelos e um deles for designado por *a* e o outro por *b*, pode-se dizer, por exemplo, que a mulher 11-7 do heredograma da Figura 1.6 era surda-muda por ter genótipo *aa*, enquanto que seu marido manifestava essa anomalia por ter genótipo *bb*. Visto que os genes *a* e *b* devem ser raros, tem-se que, em relação aos pares de genes não-alelos *A,a* e *B,b*, o genótipo da mulher deveria ter sido provavelmente, *aaBB* e o do marido,

provavelmente, *Aabb*. Essa explicação justifica, portanto, que todos os seis filhos desse casal tenham sido normais, já que, de acordo com ela, todos eles deveriam possuir genótipo *AaBb*.

O glaucoma juvenil oferece outro exemplo de genocópia. Essa alteração, como já mencionamos no tópico anterior, tem, usualmente, padrão de herança dominante autossômica, mas, em uma extensa genealogia oriunda do nordeste brasileiro observou-se, pela primeira vez, sua transmissão segundo um padrão recessivo autossômico (Beiguelman e Prado, 1963). De fato, no heredograma dessa genealogia (Fig. 2.6) todos os glaucomatosos eram filhos ou filhas de casais consanguíneos, além do que a recorrência familiar de glaucoma ocorreu apenas entre os parentes colaterais, mas não entre os descendentes dos indivíduos com essa anomalia, nenhum dos quais casado com parente consanguíneo.

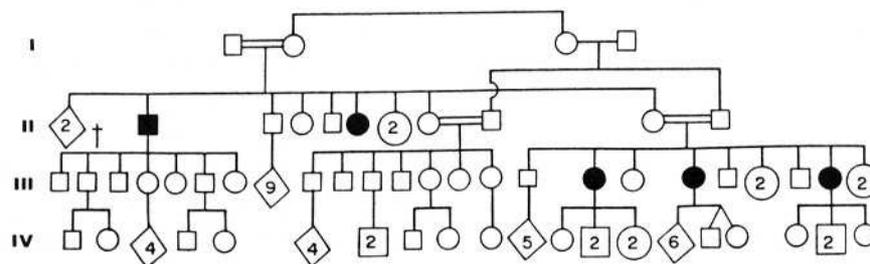


Fig.2.6. Heredograma de uma genealogia na qual o glaucoma juvenil teve o padrão de herança autossômico recessivo (Beiguelman e Prado, 1963)

A aceitação da existência de genocópias deriva, evidentemente, de uma falta de conhecimento clínico-patológico das condições mórbidas sob estudo. A comparação entre a falta de partida em um automóvel e um fenótipo humano anômalo serve bem para ilustrar essa afirmação. Diante de uma série de automóveis nos quais não se consegue dar a partida, uma pessoa inexperiente somente reconhecerá um único fenótipo anormal, isto é, a falta de partida em todos os carros, enquanto que um especialista em consertos de automóveis poderá distinguir diferentes fenótipos, pois saberá diferenciar os que mostram defeitos na bateria ou em seus cabos, daqueles que têm defeito no motor de arranque ou na chave de partida, e assim por diante. Portanto, enquanto um leigo poderá dizer, no máximo, que a falta de partida pode ter várias causas (genocópias), um especialista em reparo de automóveis, ao fazer essa distinção reconhecerá a existência de diferentes fenótipos anormais, não havendo sentido, para ele, falar em genocópias.

De fato, atualmente sabemos, por exemplo, que é preciso grande cuidado no diagnóstico da fenilcetonúria, porque existem outros alelos que determinam a produção de hidroxilase de fenilalanina com baixa atividade, mas compatível com o desenvolvimento de inteligência normal. Além disso, sabemos que a hiperfenilalaninemia pode ser conseqüência de outros genes, que não afetam a estrutura da hidroxilase de fenilalanina, indicada pelo número 1 no esquema abaixo. É o caso do gene que determina a deficiência de redutase de di-hidrobiopteridina (enzima número 2 do

esquema abaixo), o qual, em homozigose, provoca a fenilcetonúria letal por falta de tetra-hidrobiopteridina.



Também é o caso de genes que afetam a síntese da tetra-hidrobiopterina e provocam hiperfenilalaninemia, tratada com tetra-hidrobiopterina, L-DOPA, carbidopa e 5-hidroxitriptofano (Giugliani *et al.*, 1980), mas que, evidentemente, não responde a uma dieta com níveis baixos de fenilalanina.

De modo análogo, durante muito tempo os *defeitos hereditários de hemostasia* eram rotulados sob o nome de *hemofilia* ou sob a designação geral de *estados hemofíloides*, porque era impossível fazer a distinção das diferentes etiologias dessas doenças. Atualmente, porém, quando é possível diagnosticar diferentes deficiências de fatores de coagulação, e distinguir as coagulopatias das doenças hemorrágicas causadas por defeitos dos capilares e daquelas causadas por perturbações plaquetárias, passa a ser extremamente superficial dizer que a hemofilia é determinada por diferentes genes não-alelos. Assim, por exemplo, as hemofilias B e C não podem ser consideradas como genocópias da hemofilia A porque é possível o diagnóstico diferencial entre elas, reconhecendo-se que a hemofilia A decorre da deficiência do fator VIII de coagulação (globulina anti-hemofílica), a hemofilia B da deficiência do fator IX (fator Christmas ou componente tromboplástico do plasma = PTC) e a hemofilia C da deficiência do fator XI (antecedente tromboplástico do plasma = PTA).

Um outro exemplo no mesmo sentido é fornecido pela síndrome adrenogenital que, durante muito tempo, foi considerada pelos endocrinologistas como uma única entidade clínica, ao passo que, atualmente, sabemos que são várias, pois os casos decorrentes de deficiência de 21-hidroxilase podem ser distinguidos daqueles causados por deficiência de 11-β-hidroxilase e daqueles determinados por deficiência de 3-β-ol-hidroxilase. Situação semelhante ocorre com a síndrome de Ehler-Danlos, resultante de alterações do tecido conjuntivo e caracterizada, entre outros sinais, por pele hiper-elástica, articulações hiper-extensíveis e fragilidade vascular. O maior conhecimento das características clínico-patológicas dessa síndrome já permitiu que as 10 entidades genéticas implicadas na sua determinação (6 dominantes autossômicas, 3 das quais representadas por alelos, 3 recessivas autossômicas e uma ligada ao cromossomo X) fossem associadas a 8 entidades genético-clínicas, numeradas de I a VIII.

No capítulo sobre o "Efeito da Consangüinidade", apresentado no volume de Genética de Populações do mesmo autor, teremos ocasião de discutir um método relativamente simples para detectar heterogeneidade genética em relação a heredopatias recessivas autossômicas. Nesse método parte-se do princípio de que uma heredopatia recessiva autossômica que tem incidência alta não

deve mostrar alta taxa de consangüinidade entre os genitores dos anômalos, porque a proporção de filhos de consangüíneos entre os indivíduos afetados por uma doença recessiva é inversamente proporcional à freqüência do gene que a determina. Em outras palavras, quanto mais raro um gene, maior a proporção de filhos de consangüíneos entre aqueles que o possuem em homozigose e *vice-versa*. Em vista do exposto, tem-se, pois, que se uma heredopatia recessiva autossômica mostrar alta incidência e, simultaneamente, alta proporção de filhos de consangüíneos entre os anômalos, tal paradoxo poderá ser explicado pela aceitação da existência de diferentes genes raros não-alelos, capazes de determinar um único fenótipo (pelo menos aparentemente), quando em homozigose.

EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL E PENETRÂNCIA INCOMPLETA

As considerações feitas a respeito do efeito primário dos genes indicam claramente que a manifestação fenotípica de um mesmo gene em diferentes indivíduos pode ser considerada semelhante, mas não idêntica, e que ela é tão mais variável quanto mais distante se estiver do reconhecimento da atividade primária desse gene. É por isso que, por exemplo, apesar de todos os indivíduos com anemia falciforme ou com o traço siclêmico apresentarem hemoglobina S, que é o produto primário do gene, os primeiros exibem quadro clínico-patológico muito variado e nem todos os siclêmicos são assintomáticos.

A aceitação de que a manifestação de um genótipo particular de um indivíduo depende tanto de sua interação com o ambiente quanto de sua interação com o efeito de outros genes, pertencentes à constelação gênica individual, faz com que se entenda, mais facilmente, porque a manifestação fenotípica de certos genes é mais variável do que a de outros. De fato, se os efeitos secundários de um gene A qualquer dependerem de maior número de fatores modificadores genéticos ou do ambiente do que os de outro gene, que chamaremos B, está claro que o gene A determinará maior variabilidade fenotípica do que o gene B.

Para indicar situações em que o efeito gênico apresenta grande variabilidade, costuma-se dizer que ele tem *expressividade variável*, apesar de se saber que essa designação é incorreta, já que não se pode admitir que certos genes tenham expressão fixa em qualquer circunstância, e sim que eles podem ter expressividade menos variável. Por outro lado, é evidente que a maior ou menor variabilidade de expressividade notada depende da técnica de observação empregada. Assim, por exemplo, os genótipos responsáveis pela determinação dos grupos sangüíneos do sistema ABO clássico não são incluídos entre aqueles que têm expressividade variável porque, geralmente, estamos interessados apenas em verificar a capacidade de aglutinação das hemácias frente a anti-soros com aglutininas anti-A, anti-B e anti-AB, isto é, em saber se as hemácias têm antígeno A ou B, ambos ou nenhum desses antígenos. Entretanto, se estivéssemos interessados em medir a quantidade de antígenos A e B presentes nas hemácias, chegaríamos à conclusão de que também essas

características são determinadas por genes de expressividade variável, porque dentre os indivíduos do grupo A existem aqueles com mais antígeno A do que outros e que semelhante variabilidade é encontrada entre os indivíduos dos grupos B e AB.

Em Genética Médica, porém, a designação expressividade variável é muito cômoda porque, ao dizer que um determinado estado patológico é determinado por um genótipo com expressividade variável, fica fácil entender que tal doença possui diferentes formas de manifestação e(ou) que seus sinais se manifestam com intensidade variável em diferentes indivíduos e(ou) diferentes grupos etários. A *osteogênese imperfeita*, com transmissão autossômica dominante é ótima para ilustrar o conceito de expressividade variável. Em genealogias averiguadas a partir de pacientes com essa hereditária (Figura 3.6) podemos encontrar indivíduos que manifestam simultaneamente *fragilidade óssea* (o que determina fraturas ósseas recorrentes ao menor trauma), *esclerótica azul* e *surdez* conseqüente à otosclerose, ao lado de parentes consangüíneos que exibem dois desses sinais ou apenas um deles.

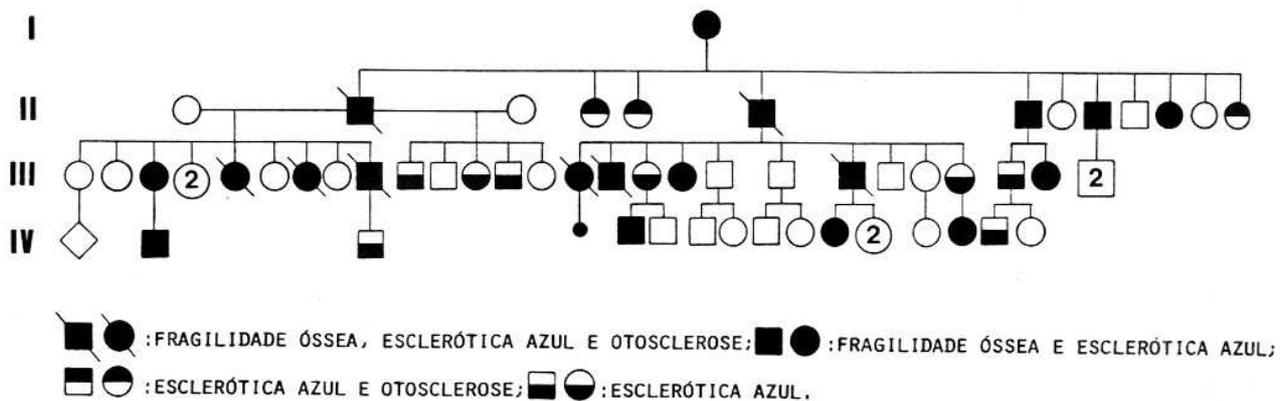


Fig.3.6. Heredograma de uma genealogia com muitos pacientes que manifestaram osteogênese imperfeita (Seedorf, 1949, com modificações).

Ao dizer, pois, que o gene determinante de osteogênese imperfeita tem expressividade variável estamos informando, de modo sintético, que ele pode manifestar-se por um, dois ou três dos sinais clínicos principais da síndrome em indivíduos pertencentes à mesma genealogia, e que tais sinais podem ter intensidade variável. Do mesmo modo, ao dizer que a *camptodactilia do dedo mínimo* (do grego, *kamptos* = flexionado; *dactylos* = dedo) herdada de modo dominante autossômico, tem expressividade variável, pretendemos informar que ela pode afetar o dedo mínimo com intensidade variável e que essa anomalia pode manifestar-se unilateral ou bilateralmente (Figura 4.6-A).

O conceito de expressividade variável pode ser estendido aos genes autossômicos que não se manifestam clinicamente do mesmo modo nos indivíduos de ambos os sexos, como é o caso, por exemplo, daqueles que, em homozigose, provocam deficiência de 21-hidroxilase, 11-β- hidroxilase e

3- β -ol-hidroxilase. Nesse caso, eles são rotulados como tendo *expressividade variável segundo o sexo* ou *expressividade controlada pelo sexo*. Essa mesma designação não deve, contudo, ser aplicada a genes como o que determina a síndrome da feminização testicular, visto que tal gene somente pode manifestar-se provocando essa anomalia nos indivíduos com sexo cromossômico masculino (46, XY). Nesse caso parece lógico falar em *expressão limitada ao sexo masculino*.

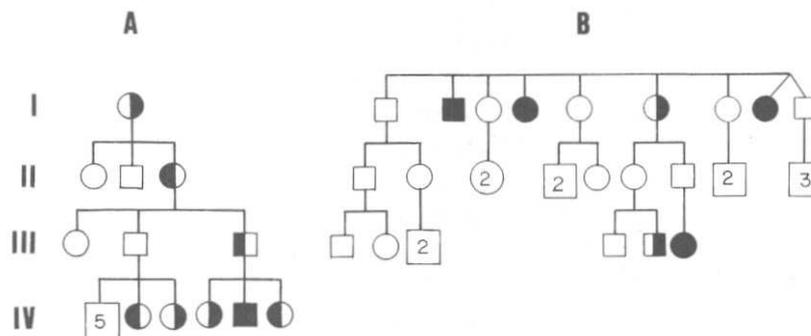


Fig. 4.6. Heredogramas de genealogias que ilustram a ocorrência de heredopatias dominantes autossômicas com expressividade variável e penetrância incompleta. **A** - Camptodactilia do quinto dedo (Moore e Messina, 1936): I-1, IV-7 e IV-8 – camptodactilia unilateral direita; II-3, III-3, IV-6 e IV-10 – camptodactilia unilateral esquerda; IV-9 – camptodactilia bilateral; III-2 – falta de penetrância do gene da camptodactilia. **B** – Stafiloma da córnea (De Marcelle e Pivont, 1957): I-6 e III-6 stafiloma da córnea unilateral. Nos restantes a manifestação foi bilateral e em II-9 houve falta de penetrância.

Em relação às anomalias genéticas que não se manifestam ao nascimento, e que mostram grande variabilidade quanto à época de aparecimento dos primeiros sinais e sintomas, diz-se, para indicar tal situação, que os genótipos que as determinam têm *expressividade variável segundo a idade*. É o caso, por exemplo, da *doença de von Recklinghausen*, cujo único sinal na infância são as manchas café-com-leite, da *coréia de Huntington* ou da *polineuropatia amiloidótica farnilial*.

Quando se quer indicar que um genótipo particular pode ter expressividade tão variável a ponto de deixar de se manifestar, isto é, não se expressar fenotipicamente em certos indivíduos, diz-se que ele tem *penetrância incompleta*. Como se vê, o conceito de penetrância incompleta, estreitamente relacionado ao de expressividade variável, pode ser estendido tanto às heredopatias dominantes quanto às recessivas. Contudo, ele é mais facilmente e, por isso, mais comumente detectado nas anomalias dominantes. Assim, por exemplo, no heredograma de uma genealogia com casos de camptodactilia do dedo mínimo (Figura 4.6-A) é fácil constatar que houve falta de penetrância do gene responsável por essa anomalia no indivíduo III-2. Esse indivíduo deve ser portador desse gene com efeito dominante, porque a genealogia mostra recorrência de casos com camptodactilia, além do que, tanto a sua mãe (II-3) quanto suas filhas (IV-6 e IV-7) apresentaram a mesma anomalia. O mesmo raciocínio é aplicável ao heredograma a respeito de uma genealogia com estafiloma (do grego, *staphylé* = cacho de uvas; *oma* = tumor) da córnea (Figura 4.6-B), no qual se identifica a falta de penetrância do gene que determina essa anomalia no indivíduo II-9. Antes de

prosseguir é interessante assinalar que, de acordo com Stern (1960), os conceitos de expressividade e de penetrância não foram criados por geneticistas, mas por Oscar Vogt, um neuro-anatomista, em 1926.

A penetrância de um gene com efeito dominante pode ser quantificada de modo bastante simples. Para exemplificar, consideremos uma heredopatia que não satisfaz completamente os critérios de herança autossômica dominante monogênica porque uma certa proporção de casos afetados pela doença tem pai e mãe normais. Consideremos, ainda, que, em relação a tais casos, não se possa suspeitar que eles sejam decorrentes de genocópias, porque pertencem a genealogias em que há famílias nas quais a anomalia não salta gerações. Em uma situação como essa, contam-se, nas genealogias em estudo, todas as irmandades que contêm pelo menos um indivíduo com a doença em questão e, dentre elas, verifica-se qual a proporção das que têm o pai ou a mãe afetados pela anomalia. Tal proporção indicará a penetrância do gene determinante da anomalia dominante. Assim, por exemplo, se em uma genealogia a respeito de uma doença dominante ficar constatado que, dentre 24 irmandades com pelo menos um indivíduo anômalo, 18 delas tinham o pai ou a mãe afetados pela mesma doença, dir-se-á que a penetrância do gene determinante dessa anomalia pode ser estimada em 75% porque $\frac{18}{24} = 0,75$ ou 75%.

Evidentemente, tanto a expressividade variável, quanto à penetrância incompleta devem servir de indicação de que não conhecemos o efeito primário dos genes. Em outras palavras, a constatação dessas situações durante o estudo de doenças hereditárias deve alertar-nos a respeito de nossa ignorância sobre a etiopatogenia de tais anomalias, visto que, toda a vez que lidamos com características monogênicas que mostram grande variabilidade fenotípica, temos uma indicação de que desconhecemos o efeito primário dos genes.

Assim, por exemplo, até a década de 50, quando não se sabia que o *raquitismo resistente à vitamina D* decorria de *hipofosfatemia*, conseqüente de uma deficiência no transporte renal do fósforo, essa doença era interpretada como sendo determinada por um gene com penetrância incompleta, pois tal anomalia dominante podia saltar gerações. Agora, porém, que se sabe que o defeito genético básico determinante de tal raquitismo é a hipofosfatemia associada à diminuição da reabsorção de fosfato inorgânico pelos túbulos renais sem outras anomalias funcionais dos rins, as genealogias levantadas a partir de casos com raquitismo resistente à vitamina D deixaram de mostrar saltos de geração. De fato, os indivíduos dessas genealogias passaram a ser investigados não mais apenas quanto a presença ou ausência de deformidades ósseas, mas, também, quanto à presença ou ausência de hipofosfatemia. Desse modo, todos os indivíduos portadores do gene determinante de hipofosfatemia, associada ou não a raquitismo, passam a ser detectados, o que, evidentemente, tem um valor notável para a prevenção da anomalia em questão. Em outras palavras, um ortopedista não

deve restringir-se apenas a corrigir cirurgicamente um caso de raquitismo resistente à vitamina D, pois ele tem a oportunidade de examinar os parentes consangüíneos desse paciente, detectar aqueles que estão sob risco de apresentar e(ou) transmitir a anomalia, e de recomendar tratamento adequado não só ao paciente operado, mas também a seus consangüíneos hipofosfatêmicos e a seus descendentes sob risco de manifestar a doença.

O FENÔMENO DA ANTECIPAÇÃO

O reconhecimento da existência de doenças com expressividade variável segundo a idade serve para trazer à discussão o, assim chamado, *fenômeno da antecipação*, comumente assinalado em Medicina, porque não são raras as observações de que algumas doenças degenerativas estão se manifestando mais precocemente nas gerações mais novas. Durante muito tempo o fenômeno da antecipação era explicado como decorrente apenas de uma distorção de averiguação. Isso é possível porque, ao examinar uma amostra de indivíduos com manifestação precoce de uma doença degenerativa lidamos com pacientes que, regra geral, não conseguem deixar descendentes. Seus ascendentes, porém, são indivíduos nos quais a mesma anomalia manifestou-se tardiamente. Se a idade de manifestação da doença for averiguada na prole desses indivíduos, é claro que ela será, em média, menor do que a média da idade de início da doença na geração paterna, ainda que os métodos de diagnóstico não sofram alteração com o passar dos anos. A geração paterna não seria, pois, uma amostra aleatória, mas uma amostra selecionada, já que ela é averiguada a partir dos filhos que tiveram manifestação precoce.

Essa interpretação foi, entretanto, abalada pela descoberta de que a coréia de Huntington está associada ao aumento do tamanho de repetições de trincas CAG no gene denominado *huntingtina*, localizado no braço superior do cromossomo 4, mais precisamente em 4p16.3. Rubinsztein *et al.* (1996) analisaram um grande número de indivíduos que tinham entre 30 e 40 repetições de CAG no gene huntingtina e observaram que nenhuma pessoa com até 35 repetições de CAG apresenta manifestações clínicas da coréia de Huntington, o que ocorre na maioria dos indivíduos com 36 a 39 repetições de CAG. Eles observaram, também, que 10 pessoas, com idades variando entre 67 e 95 anos, não haviam manifestado sintomatologia da coréia de Huntington, apesar de terem 36 a 39 repetições de CAG, o que parece indicar que esse número limítrofe de repetições não tem penetrância completa.

O estudo da transmissão hereditária das repetições de CAG revelou que, quando o número dessas repetições está entre 40 a 75 ocorre uma alta instabilidade meiótica, com uma razão das cópias estáveis para alteradas de 15:39. O risco de expansão durante a espermatogênese é maior do que na ovogênese, o que explicaria a manifestação precoce é mais provável em pessoas cujo genitor afetado pela coréia de Huntington é o pai (Zuhlke *et al.*, 1993).

O FENÔMENO DA MARCA GENÔMICA (*GENOMIC IMPRINTING*)

Nos últimos anos do século 20 constatou-se que, na espécie humana, do mesmo modo que em outros animais, a expressão do material genético a nível cromossômico pode diferir conforme sua procedência seja paterna ou materna. Tal fenômeno recebeu a designação inglesa *genomic imprinting*, que pode ser traduzida por *marca genômica*, para indicar que o material genético, em sua passagem pelo organismo masculino ou feminino, ficaria marcado temporariamente para produzir efeitos diferentes, segundo a sua procedência. Tal marcação, por sua vez, ocorreria durante a formação das células da linhagem germinativa (Hall, 1990).

Uma das mais claras demonstrações da marca genômica na espécie humana é dada pelas síndromes de Prader-Willi e de Angelman. A primeira é caracterizada, no início, por hipotonia muscular grave, dificuldade de sucção e, geralmente, criptorquidia nos meninos, e lábios hipoplásticos nas meninas. Após os dois ou três anos de idade existe a manifestação de hiperfagia com obesidade. Os pacientes com a síndrome de Prader-Willi têm baixa estatura, mãos e pés pequenos, distância bitemporal diminuída, olhos amendoados, fenda palpebral mongolóide e estrabismo. Nem todos têm deficiência mental, havendo muitos casos com inteligência normal ou limítrofe, mas o comportamento requer, freqüentemente, assistência psiquiátrica (Prader *et al.*, 1956; Ledbetter e Cavenee, 1989; Butler, 1990). A síndrome de Angelman, por sua vez, é caracterizada por deficiência mental, índole bastante alegre, manifestação de movimentos repetitivos, simétricos e atáxicos, boca larga e língua protrusa (Angelman, 1965).

Atualmente se sabe que o braço inferior do cromossomo 15 de 50% a 70% dos pacientes com a síndrome de Prader-Willi apresenta uma deficiência na região *q11-13*, detectável citologicamente, enquanto que boa parte dos casos restantes tem essa deficiência a nível submicroscópico e detectável por técnicas da genética molecular (Cassidy *et al.*, 1992). Curiosamente, cerca da metade dos pacientes com a síndrome de Angelman apresenta uma deficiência cromossômica na mesma região *15q 11-13*, muito embora não se saiba, ainda, se a área afetada do cromossomo 15 é exatamente a mesma nessas duas síndromes. De qualquer modo, os estudos de DNA indicam que as síndromes de Prader-Willi e de Angelman dependem de um segmento comum a ambas (Magenis *et al.*, 1990). O impressionante, entretanto, é que o cromossomo 15 com a deficiência na região *q 11-13* é *sempre de origem paterna* na síndrome de Prader-Willi e *sempre de origem materna* na síndrome de Angelman (Imaizumi *et al.*, 1990; Magenis *et al.*, 1990; Williams *et al.*, 1990).

Um outro aspecto curioso em relação à síndrome de Prader-Willi é o de que essa alteração sindrômica pode resultar de *dissomia materna*, por serem os dois cromossomos 15 oriundos da mãe do paciente. Esses casos decorrem da formação de zigotos trissômicos do cromossomo 15, conseqüentes da união de óvulos dissômicos com espermatozóides normais. Posteriormente, essa trissomia, que é inviável, é "corrigida" por intermédio da perda do cromossomo 15 paterno (Nichols

et al., 1989; Purvis-Smith *et al.*, 1992; Cassidy *et al.*, 1992). Os casos de dissomia materna do cromossomo 15 às vezes são de **isodissomia**, isto é, resultam da falta de disjunção na segunda divisão meiótica, e outras vezes de **heterodissomia**, isto é, são resultado da falta de disjunção na primeira divisão meiótica. Nas duas situações, porém, a síndrome de Prader-Willi parece ser consequência da mesma causa, isto é, da falta de um cromossomo 15 paterno ou, pelo menos, da falta de uma parte da região 15q11-13 oriunda do pai. Nos casos de síndrome de Angelman sem alteração cromossômica detectável não foi possível constatar fenômeno semelhante.

Aqui é interessante assinalar que já foram descritos dois casos de fibrose cística do pâncreas em que ocorreu isodissomia materna do cromossomo 7. Essas duas crianças (um menino e uma menina) chamaram atenção sobre si não só porque apenas a sua mãe era heterozigota do gene da fibrose cística do pâncreas, mas porque apresentavam retardamento do crescimento intra-uterino e pós-natal, o que não é usual nessa doença (Spence *et al.*, 1988; Voss *et al.*, 1989). Outro caso muito curioso diz respeito a transmissão da hemofilia A de pai para filho, por **heterodissomia paterna** (Vivaud *et al.*, 1989). O filho hemofílico com cariótipo normal recebeu de seu pai, igualmente hemofílico, não apenas o cromossomo Y, mas também o cromossomo X. Esses casos de dissomia materna ou paterna devem decorrer, também, da formação de zigotos trissômicos, com perda posterior de um dos cromossomos homólogos supernumerários, porque seria pouco provável um gameta nulissômico unir-se a outro dissômico.

Uma outra evidência de marca genômica é dada pela embriologia experimental. Assim, em camundongos, antes que os pronúcleos haplóides, que irão constituir o núcleo do zigoto, percam suas membranas é possível remover um deles por micromanipulação e substituí-lo por outro de origem paterna ou materna. Se o pronúcleo masculino for substituído por um feminino, o zigoto resultante será **ginogenético**. Caso contrário, isto é, se o pronúcleo feminino for substituído por um masculino, o zigoto resultante será **androgenético**. Em ambos os casos os zigotos serão diplóides, mas no primeiro caso os dois conjuntos haplóides serão de origem materna, e, no segundo, de origem paterna.

Os zigotos ginogenéticos têm bom desenvolvimento embrionário, mas não desenvolvem as membranas nem a placenta. Nos zigotos androgenéticos ocorre o contrário, isto é, há bom desenvolvimento das membranas e da placenta, mas o desenvolvimento embrionário é muito prejudicado. Como se vê, as duas situações resultam em letalidade, mas por motivos diversos, porque o conjunto haplóide masculino é necessário para o desenvolvimento das membranas e placenta, enquanto o conjunto haplóide feminino é fundamental para o bom desenvolvimento embrionário (Hall, 1990).

Na espécie humana a **mola hidatiforme** e o **teratoma** constituem situações homólogas às obtidas nos transplantes de pronúcleos. De fato, nos casos de mola hidatiforme completa, em que

não se encontra tecido embrionário, a composição cromossômica da mola é essencialmente de origem paterna, isto é, dois conjuntos cromossômicos haplóides paternos (Jacobs *et al.*, 1982; Lawler *et al.*, 1982; Lawler, 1984). Já os casos de teratoma que são tumores derivados do embrião, sem tecido placentário, são ginogenéticos (Linder *et al.*, 1975).

Nos casos de triploidia também se constata diferenças, conforme ela resulte de **diandria** (dois complementos haplóides paternos e um materno) ou de **diginia** (dois complementos haplóides maternos e um paterno). Assim, quando há diandria, o tecido fetal mostra grande placenta cística com alterações de mola, enquanto que nos casos de diginia existe pequena placenta subdesenvolvida, sem alterações císticas (Hall, 1990).

As informações aqui apresentadas suscitaram, como não poderia deixar de ser, a hipótese de que também a nível gênico, ou pelo menos em relação a alguns genes responsáveis por hereditopatias, a sua expressão e(ou) penetrância poderiam diferir conforme proviessem do pai ou da mãe. Entretanto, as evidências a favor dessa hipótese, no momento, ainda estão longe de poderem ser consideradas consistentes. Um argumento como esse é muito frágil, ainda, para pretender ameaçar um dos dogmas da Genética mendeliana, qual seja, a de que a expressão fenotípica dos genes não depende do sexo do genitor que os transmite. Afinal, esse princípio mostrou-se válido para milhares de locos gênicos, como é o caso daqueles aos quais pertencem os genes responsáveis pelas doenças decorrentes de erros inatos do metabolismo, pelos numerosos grupos sanguíneos eritrocitários e leucocitários, e pela apreciável quantidade de polimorfismos bioquímicos. Isso não significa, evidentemente, que não seja importante reinvestigar as hereditopatias com penetrância incompleta e/ou expressividade variável e com distribuição irregular nas genealogias, como recomenda Hall (1990), a fim de averiguar se, nelas, existem diferenças de expressão ou de penetrância conforme a procedência do gene seja paterna ou materna.

Tal reinvestigação deveria ser feita, inclusive a nível citogenético, com as técnicas modernas de alta resolução, como vem preconizando o autor há anos. Para enfatizar essa necessidade tem recorrido ao exemplo das genealogias com repetição de casos de síndrome de Down. Assim, se ainda não soubéssemos que as portadoras de uma translocação robertsoniana entre um cromossomo 21 e um do grupo D podem gerar filhos com a síndrome de Down, bem como filhos normais (com ou sem essa translocação), um heredograma como o da Figura 5.6 poderia admitir várias hipóteses explicativas para a recorrência familiar dessa síndrome, uma das quais seria a de transmissão autossômica dominante com penetrância incompleta.

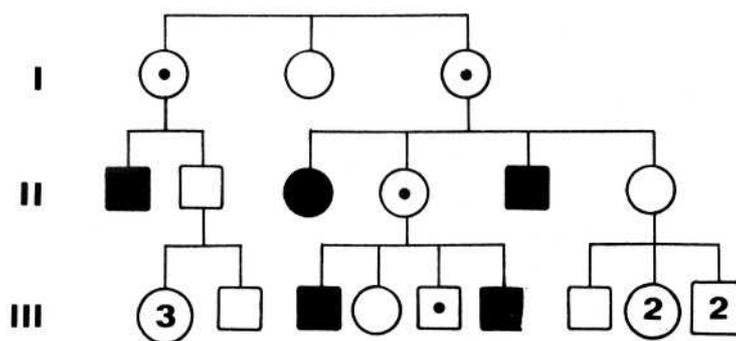
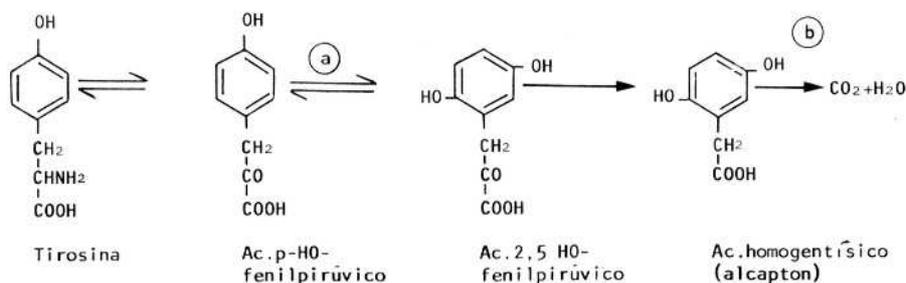


Fig. 5.6. Heredograma de uma genealogia que inclui pacientes com síndrome de Down e cariótipos 46, XX ou XY, t(14q21q). Os símbolos com um ponto no centro indicam os indivíduos normais portadores de translocação robertsoniana, isto é com cariótipo 45, XX ou XY t(14q21q).

QUESTÕES E RESPOSTAS

Q 1. No metabolismo da tirosina podem ser distinguidos os passos metabólicos representados na figura abaixo. O que se deve constatar no sangue de um indivíduo que tem deficiência genética de oxidase de ácido p-hidroxifenilpirúvico (passo metabólico *a*)? E no sangue de um indivíduo que tem deficiência de oxidase de ácido homogentísico (passo metabólico *b*)?



R 1. No caso de deficiência no passo metabólico *a* devemos esperar aumento dos níveis de tirosina e de ácido p-hidroxifenilpirúvico. No caso de deficiência no passo metabólico *b* devemos esperar aumento do nível do ácido homogentísico.

Q 2. Sabe-se que a urina dos alcaptonúricos fica escura em presença do ar, porque o ácido homogentísico ou alcapton toma a cor escura quando oxidado. Qual a deficiência enzimática dos alcaptonúricos?

R 2. Deficiência de oxidase do ácido homogentísico.

Q 3. Em uma genealogia, na qual houve recorrência familiar de polidactilia não associada a outras malformações, verificou-se que essa anomalia congênita era compatível com a hipótese de transmissão autossômica dominante monogênica. Nos nove indivíduos polidactílicos dessa genealogia, 6 (3 homens e 3 mulheres) apresentavam 5 dedos em cada mão e 6 dedos em cada pé; 2 mulheres apresentavam 6 dedos em cada mão e 5 dedos em cada pé e um homem apresentava 5

dedos na mão direita, 6 dedos na mão esquerda, 6 dedos no pé direito e 7 dedos no pé esquerdo. Essa história permite aceitar que, nessa genealogia, a polidactilia tem expressividade variável ou penetrância incompleta?

R 3. Expressividade variável.

Q 4. Um indivíduo que era caso esporádico de acondroplasia teve três filhos, todos normais. Visto que a acondroplasia é, geralmente, transmitida de modo dominante autossômico, pergunta-se se essa situação exclui a hipótese de que o acondroplásico em questão seja um mutante? O resultado de uma genocópia recessiva? Uma fenocópia? Um filho ilegítimo?

R 4. Nenhuma das alternativas apontadas pode ser excluída.

Q 5. Após estudar 20 irmandades que continham pelo menos um indivíduo afetado por uma anomalia usualmente transmitida de modo dominante autossômico, verificou-se que 9 foram geradas por pai normal e mãe anômala, 9 foram geradas por pai anômalo e mãe normal e 2 foram geradas por pai e mãe normais. Qual a estimativa da penetrância do gene que determina essa anomalia?

R 5. 90%.

Q 6. Um homem afetado por uma anomalia dominante determinada por um gene autossômico com 80% de penetrância é casado com uma mulher normal que não lhe é aparentada consanguineamente. Qual a probabilidade de esse homem transmitir a sua anomalia a seus filhos?

R 6. 40%.

Q 7. Um indivíduo manifesta uma anomalia autossômica dominante que tem 80% de penetrância. Seu único filho não manifesta essa anomalia. Qual o risco que corre esse filho de gerar uma criança com a anomalia dominante manifestada pelo avô?

R 7. 6,7% porque $0,50 \times 0,20 = 0,10$ é a probabilidade de o anômalo transmitir o gene que determina a anomalia e de esse gene não se manifestar, e 0,5 é a probabilidade de tal gene não ser transmitido pelo anômalo. Desse modo, a probabilidade de um filho normal de um anômalo possuir o gene dessa anomalia, dado que ele é normal (probabilidade condicional) é $\frac{0,10}{0,10+0,50} = 0,167$.

Portanto, a probabilidade de tal indivíduo possuir o gene da anomalia em questão (0,167), transmiti-lo (0,50) e esse gene penetrar (0,80) é $0,167 \times 0,50 \times 0,80 = 0,0668 = 6,7\%$.

REFERÊNCIAS

- Angelman, H. "Pupper" children: a report on three cases. *Dev. Med. Child. Neurol.* 7: 681-683, 1965.
Beiguelman, B. *Citogenética Humana*. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1982.
Beiguelman, B. & Prado, D. Recessive juvenile glaucoma. *J. Génét. Hum.* 12: 53-54, 1963.

- Butler, M.G. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 35: 319-332, 1990.
- Cassidy, S.B., Lai, L.-W., Erickson, R.P., Magnuson, L., Thomas, E., Gendron, R. & Herrmann, J. Trisomy 15 with loss of paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am. J. Hum. Genet.* 51: 701-708, 1992.
- Coutinho, P. & Ribeiro, I. A forma tardia da polineuropatia amiloidótica familiar. *Boletim do Hospital 3 (Porto)*: 57-62, 1988.
- De Marcelle, Y. & Pivont, A. Staphylome cornéen à hérédité dominante. *Bull. Soc. Belge Ophthal.*, 117: 560-568, 1957.
- Garrod, A.E. The Croonian lectures on inborn errors of metabolism. *Lancet* 2: 1-7; 73: 142-148; 173-179; 214-220, 1908.
- Giugliani, R., Costa, J.C. da, Dutra-Filho, C.S., Dutra, J.C., Pereira, M.L.S. & Niederwieser, A. Successful therapy of hyperphenylalaninemia due to defective tetrahydrobiopterin metabolism in two sibilings. *Rev. Bras. Genét.* 9: 685-692, 1986.
- Hall, J.G. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. *Am. J. Hum. Genet.* 46: 857-873, 1990.
- Imaizumi, K., Takada, F., Kuroki, Y., Naritomi, K., Hamabe, J. & Niikawa, N. Cytogenetic and molecular study of the Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 35: 314-318, 1990.
- Jacobs, P.A., Szulman, A.E., Funkhouser, J., Matsuura, J.S. & Wilson, C.C. Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. *Ann. Hum. Genet.* 46: 223-231, 1982.
- Lawler, S.D. Genetic studies on hydatiform moles. *Adv. Exp. Med. Biol.* 176: 147-161, 1984.
- Lawler, S.D., Povey, S., Fisher, R.A. & Pickthal, V.J. Genetic studies on hydatidiform moles. II. The origin of complete moles. *Ann. Hum. Genet.* 46: 209-222, 1982.
- Ledbetter, D.H. & Cavenee, W.K. Molecular cytogenetics: interface of cytogenetics and monogenic disorders. Em Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. & Valle, D. (Eds.) *The metabolic basis of inherited diseases*, McGraw-Hill Information Services Co., USA, 6a. Ed., Cap. 9: 343-371, 1989.
- Linder, D., McCaw, B.K. & Hecht, F. Parthenogenetic origin of benign ovarian teratomas. *N. Eng. J. Med.* 292: 63-66, 1975.
- Magenis, E.R., Toth-Fejel, S., Allen, L.J., Black, M., Brown, M.G., Budden, S., Cohen, R., Friedman, J.M., Kalousek, D., Zonana, J., Lacey, D., La Franchi, S., Lahr, M., MacFarlane, J. & Williams, C.P.S. Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, prenatal origin, and clinical consequences. *Am. J. Med. Genet.* 35: 333-349, 1990.
- Moore, W.G. & Messina, P. Camptodactylism and its variable expression. *J. Hered.* 27: 27-30, 1936.
- Nicholls, R.D., Knoll, J.H.M., Butler, M.G., Karam, S. & Lalande, M. Genetic imprinting suggested by maternal heredodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342: 281-285, 1989.
- Pinho e Costa, P. & Saraiva, M.J.M. PAF: amilóide, transtirretina e nervo periférico - estudos etiopatogênicos (revisão). *Boletim do Hospital 3 (Porto)*: 109-126, 1988.
- Prader, A., Labhart, A. & Willi, H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs und Oligophrenie nach myotonicartigen Zustand in Neugeborenenalter. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 86: 1260-1261, 1956.
- Purvis-Smith, S.G., Saville, T., Manass, S., Yip, M.-Y., Lam-Potang, P.R.L., Duffy, B., Johnston, H., Leigh, D. & McDonald, B. Uniparental disomy 15 resulting from "correction" of an initial trisomy 15. *Am. J. Hum. Genet.* 50: 1348-1350, 1992.
- Rubinsztein, D. C., Leggo, J., Coles, R., Almqvist, E., Biancalana, V., Cassiman, J.-J., Chotai, K., Connarty, M., Craufurd, D., Curtis, A., Curtis, D.; Davidson, M. J. e mais 25 co-autores : Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am. J. Hum. Genet.* 59: 16-22, 1996.
- Seedorf, K. ST. *Osteogenesis imperfecta. A study of clinical features and heredity based on 55 danish families comprising 180 affected members.* Univ. Forlagct, Aarhus, 1949.

- Smith, D. W. *Recognizable patterns of human malformations. Genetic, embryologic and clinical aspects.* W.B. Saunders Co., Philadelphia, 3a. ed., 1982.
- Snyder, L.H. Fifty years of medical genetics. *Science* 129: 7-13, 1959.
- Sousa, A., Lobato, L. & Sequeiros, J. Início tardio na neuropatia amiloidótica hereditária tipo I (Português, Andrade). Variação familiar e modelos genéticos. *Boletim do Hospital 3 (Porto)*: 63-69, 1988.
- Spence, J.E., Perciaccante, R.G., Greig, G.M., Willard, H.F., Ledbetter, D.H., Hejtmancik, J.F., Pollack, M.S., O'Brien, W.E. & Beadet, A.L. Uniparental disomy as a de mechanism for human genetic disease. *Am. J. Hum. Genet.* 42: 217-226, 1988.
- Stern, C. O. Vogt and the terms "penetrance" and "expressivity". *Amer. J. Hum. Genet.* 12: 141, 1960.
- Stevenson, A.C. & Cheeseman, E.A. Heredity of deaf mutism with particular reference to Northern Ireland. *Ann. Human Genet.* 20: 177-231, 1956.
- Vivaud, D., Vivaud, M., Plassa, F., Gazengel, C., Noel, B. & Goossens, M. Father-to-son transmission of hemofilia A due to uniparental disomy. *Am. J. Hum. Genet.* 45: 226, 1989.
- Vogt, O. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychologie* 101: 805-832, 1926, *apud* Stern, C. 1960, *op. cit.*
- Voss, R., Ben-Simon, E., Avital, A., Zlotogora, Y., Dagan, J., Godfry, S., Tikochinski, Y. & Hillel, J. Isodisomy of chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis: could uniparental disomy be common in humans? *Am. J. Hum. Genet.* 45: 373-380, 1989.
- Wendt, G.G., Landzettel, H.J. & Unterreiner, I. Das Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea. *Acta Genet.* 9: 18-32, 1959.
- Williams, C.A., Zori, R.T., Stone, J.W., Gray, B.A., Cantu, E.S. & Ostrer, H. Maternal origin of 15q 11-13 deletions in Angelman syndrome suggests a role for genomic imprinting. *Am. J. Med. Genet.*, 35: 350-353, 1990.
- Zuhlke, C., Riess, O., Bockel, B., Lange, H., Thies, U. Mitotic stability and meiotic variability of the (CAG)_n repeat in the Huntington disease gene. *Hum. Molec. Genet.* 2: 2063-2067, 1993.