

CAPÍTULO 5

Aconselhamento Genético



A ACONSELHAMENTO GENÉTICO

■ ASPECTOS GERAIS E CONCEITOS

Cerca de 2 a 3% dos recém-nascidos apresentam algum tipo de anomalia congênita, detectável ao nascer. Aos 18 anos de idade cerca de 8% dos indivíduos portam uma ou mais anomalias. Se levarmos em conta a susceptibilidade a doenças como o diabetes e o câncer, podemos dizer que aproximadamente 90% das doenças tem componente genético.

ETIOLOGIA DAS ANOMALIAS GENÉTICAS

As anomalias genéticas possuem três fatores etiológicos básicos:

- **distúrbios cromossômiais**, ocorrendo, em média, na proporção de aproximadamente 1% dos nascidos vivos (ver adiante – alterações cromossômiais).

- anomalias por **gene isolado ou mendelianas** que ocorrem em cerca de 1% dos recém-nascidos fenotipicamente normais. Embora, individualmente, sejam raras, como existem milhares de anomalias mendelianas já identificadas, acredita-se que cerca de 40% das anomalias congênitas sejam de origem mendeliana. Aos 25 anos de idade, 0,4% da população irá manifestar alguma anomalia genética de transmissão mendeliana. Se levarmos em conta todo o período de vida do indivíduo, a chance sobe para 2%. Das mais de 11.000 anomalias de gene único descritas, cerca de 99,4% são autossômicas, 0,55% ligadas ao cromossoma X e 0,05 ao cromossoma Y. As anomalias mendelianas são de três grupos principais (**ênfatiza-se que o fenótipo é que pode ser dominante ou recessivo e não o gene**):

- **autossômicas dominantes** - basta

que o gene esteja presente em um dos cromossomas do par para que a doença possa se manifestar. A efetiva expressão da doença dependerá, entretanto, do grau de **penetrância** do gene. Se todos os indivíduos que possuem o gene apresentam a doença, a penetrância é de 100%. Dependerá também da **expressividade** do gene, que significa a intensidade com que a anomalia se manifesta. Se o gene estiver presente em ambos os cromossomas o indivíduo será heterozigoto e todos os filhos terão a anomalia genética. Se presente em apenas um cromossoma, há 50% de chance de transmitir a anomalia ao filho. São exemplos de anomalias autossômicas dominantes:

- acondroplasia,
- Ca de mama (BRCA1 E BRCA2),
- rim policístico do adulto,
- coreia de Huntington,
- síndrome de Marfan,
- neurofibromatose,
- polipose do colo,
- doença de von Willebrand.

- autossômica recessiva - neste caso a doença somente poderá se expressar quando o gene afetado estiver presente em ambos os cromossomas do par. Assim os homozigotos poderão apresentar a doença enquanto os heterozigotos serão portadores sadios. Só é possível a transmissão da doença quando pai e mãe possuem, pelo menos um cromossoma como o gene em questão. A consangüinidade favorecerá a ocorrência desta condição, pois aumenta a chance de semelhança genética entre os gametas e, conseqüentemente, a chance de pareamento de genes capazes de determinar a anomalia gênica de caráter recessivo. São exemplos deste grupo:

- albinismo
- fibrose cística
- surdez
- hemocromatose
- fenilcetonúria
- anemia falciforme
- talassemia beta.

- anomalias mendelianas **ligadas aos cromossomos sexuais**. As doenças ligadas ao cromossoma X geralmente são recessivas. São exemplos a visão em preto e branco ("color blindness"), hemofilia A e distrofia muscular de Duchenne. As mulheres com estes gens são portadoras da doença e 50% dos filhos homens serão normais e 50% serão doentes. Quanto às filhas, 50% serão portadoras e nenhuma, assim como a mãe, deverá apresentar a doença.

Os homens portadores de gen causador de doença recessiva ligada ao cromossoma X geralmente são doentes porque lhes falta o outro cromossoma X, fazendo com que a doença se expresse. Nenhum dos seus filhos homens será afetado pois eles não tem como receber o cromossoma X do pai. Na rara situação de uma mulher portadora ter um filho com um homem que apresente a doença, todos os filhos, homens e mulheres, terão 50% de chance de ter a doença.

As doenças associadas ao cromossoma Y geralmente se manifestam pelo comprometimento da fertilidade e da espermatogênese.

• anomalias **multifatoriais** ou **poligênicas** ocorrem também em cerca de 1% dos recém-nascidos e, assim como as anomalias mendelianas, são mais comuns nos casos de consanguinidade. Esta categoria de anomalias inclui a maioria das malformações limitadas a um único órgão ou sistema. São exemplos:

- lesões do tubo neural: hidrocefalia, anencefalia, e espinha bífida;
- fendas faciais - lábio leporino e fenda palatina;
- anomalias cardíacas;
- anomalias uterinas (defeitos da fusão Mülleriana).

Na gênese das anomalias congênicas deve-

se também considerar as decorrentes de fatores ambientais ou iatrogênicos. São exemplos desta categoria as infecções, a oligodramnia e os agentes teratogênicos como drogas e radiações.

No que diz respeito à morte fetal, verificamos que mais de 50% dos abortamentos do primeiro trimestre e 5% dos natimortos apresentam algum tipo de anomalia genética.

NATUREZA DAS PRINCIPAIS ANOMALIAS CONGÊNITAS

Quanto a sua natureza, as anomalias congênicas podem ser classificadas em três grupos principais:

- as **malformações**, em que existe um determinismo para o desenvolvimento de uma ou mais estruturas geneticamente anormais.
- as **deformações**, quando um feto geneticamente normal se desenvolve em um ambiente anormal (como a hipoplasia pulmonar decorrente da oligodramnia).
- as **disrupções**, que ocorrem quando um feto geneticamente normal sofre uma agressão que resulta na interrupção de um processo normal de desenvolvimento (como a lesão de membros, decorrente da amniocentese precoce).

Defeitos múltiplos estruturais ou de desenvolvimento, quando tem a mesma causa configura uma **síndrome** (como os vários defeitos encontrados num caso de anomalia cromossomial).

Quando várias anomalias ocorrem sequencialmente como consequência de um defeito ou insulto inicial, dizemos tratar-se de uma **seqüência** (como a **seqüência de Potter**: hipoplasia pulmonar, contratura de membros e lesões faciais, todas conseqüentes à oligodramnia).

Quando várias anomalias ocorrem simultaneamente, conseqüentes a etiologias distintas, trata-se de uma **associação**.

Assim, fenótipos semelhantes, denominados **fenocópias**, podem ser consequência de fatores etiológicos distintos. Por exemplo, o recém-nascido pode apresentar anomalias de membros inferiores semelhantes (fenocópias) devidas a displasia distrófica (malformação), seqüência de deformação devido a oligodramnia ou seqüência de disrupção conseqüente a amniocentese.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

■ ANOMALIAS CROMOSSOMIAIS

ANEUPLOIDIAS

Na espécie humana as células possuem 46 cromossomas, sendo 22 pares de cromossomas autossômicos e 2 cromossomas sexuais (XX ou XY). Estas células com 46 cromossomas são denominadas **diplóides** e cada divisão celular mitótica dará origem a duas outras células diplóides. Nas gônadas ocorrem as divisões meióticas que dão origem aos gametas que são células que possuem apenas um cromossoma de cada par autossômico e um cromossoma sexual. Os gametas são haplóides. Os espermatozóides podem ser 22+Y ou 22+X. Os óvulos serão sempre 22+X.

Quando existe alteração do número de cromossomas configura-se a **aneuploidia**, que pode resultar de três processos:

- **NÃO DISJUNÇÃO** - as principais anomalias cromossomiais decorrem de problemas no processo de formação do gameta, mais precisamente durante o processo de separação ou disjunção de cada cromossoma do seu respectivo par. Quando os cromossomas não se separam os gametas resultantes desta meiose serão anômalos. Um terá os dois cromossomas de um determinado par e o outro gameta não terá nenhum cromossoma deste par. Este processo se denomina **não disjunção**. Assim, quando um dos gametas tem um cromossoma a mais, conceito resultante terá três cromossomas iguais, ou seja uma **trissomia**. Já quando um dos gametas tem um cromossoma a menos, conceito resultante terá apenas um cromossoma do par, ou seja uma **monossomia**.

- **ANÁFASE LONGA** - resulta da movimentação lenta de um cromossoma durante a mitose (anáfase). A perda deste cromossoma dá origem à população de células **em mosaico** em que parte das células é euplóide e parte aneuplóide (monossômica). Exemplo: 45,XO/46,XX.

- **POLOPLOIDIA** - presença de um ou mais conjunto completo de cromossomas. Decorre da:

- falência da meiose, produzindo gametas diplóides;
- fecundação de um óvulo por dois espermatozóides;
- defeito prococe na clivagem, logo após a formação do zigoto.

As **triploidias**, geralmente são decorrentes da fecundação de um óvulo por dois espermatozóides (exemplo 69, XYY ou 69, YYX). As **tetraploidias** são conseqüentes a falência precoce do zigoto (exemplo 92,XXXX ou 92, XXYY).

ANOMALIAS ESTRUTURAIS

O número total de cromossomas pode ser normal, mas podem ocorrer alterações estruturais como deleções ou duplicações de partes dos cromossomas e são caracterizadas alterações somáticas e retardo mental. Outras alterações estruturais são: cromossoma em anel, inserção, inversão, cromossoma em anel e translocações (robertsonianas, recíprocas e isocromossoma).

AVALIAÇÃO DO RISCO DE ANOMALIA CROMOSSOMIAL

A presença de fatores de risco estabelece a maior probabilidade que algumas gestantes tem em apresentar anomalias cromossomiais. Ao grupo de maior risco devem ser oferecidos os métodos invasivos que possibilitam a realização do cariótipo fetal.

Fatores de risco

- Idade materna >35 anos (ver Tabelas 1 e 2)
- Antecedentes pessoais ou familiares de cromossomopatias
- Marcadores não invasivos para anomalia fetal presentes
- Evidência de anomalia fetal
- USG mostrando anomalia estrutural
- Hidropsia não imune
- Restrição grave e precoce do crescimento fetal
- Gestante ou marido portadores de translocação balanceada

PRINCIPAIS ANEUPLOIDIAS

As principais aneuploidias são as trissomias

autossômicas. A exceção do cromossoma 1, para todos os cromossomas já foram descritas trissomias. Nos casos de abortamento, as mais comuns são do **16, 22, 21, 13 e 18**. A trissomia do 16 ocorre em cerca de 16% dos abortamentos precoces mas nunca foi observada na gravidez a termo. Entre os recém nascidos, as aneuploidias mais comuns são as trissomias.

Trissomia do cromossoma 21 - Síndrome de Down

Aspectos gerais e quadro clínico

- Ocorre em cerca de 1/800 nascimentos. É a aneuploidia não letal mais freqüente.
- Decorre de não disjunção do cromossoma 21 materno em 95% dos casos. O restante é consequência de mosaicismo ou translocação.
- O quadro clínico inclui **hipotonia, protrusão da língua, achatamento da cabeça e do nariz, olhos asiáticos**. Frequentemente se observa que na nuca, a **pele é frouxa**. Na mão há apenas **uma prega palmar**, os **dedos são curtos** e o quinto dedo é curvado para dentro (**clinodactilia**) devido a ausência ou hipoplasia da segunda falange.
- As anomalias associadas mais comuns são **cardiopatias** (40-50%), atresias gastrointestinais, leucemia neonatal ou infantil e doenças da tireóide.
- Até os 40 anos de idade a mortalidade é semelhante aos indivíduos cromossomicamente normais. Após os 40 anos, a mortalidade aumenta devido ao envelhecimento precoce.
- O coeficiente de inteligência varia de 25 a 50.

Rastreamento

- **Idade** materna
- Rastreamento **ultra-sonográfico** e pela **dopplervelocimentria**:
 - **translucência nugal** = 2,5mm (entre 11 e 14 semanas). A translucência nugal aumentada não é uma anomalia mas um marcador de anomalias em fetos aneuplóides ou euplóides. Está presente em 75% dos fetos com S. Down. Entretanto, é importante observar que a grande maioria dos fetos com

translucência nugal = 2,5mm, é normal.

- ausência dos ossos próprios do nariz
- cardiopatia - 40%
- espessamento nugal - 42%
- encurtamento do fêmur - 50 a 70%
- encurtamento do úmero - 30 a 50%
- atresia duodenal - 15%
- **doppler de ducto venoso** - fluxo atrial reverso ou ausente em 50% dos casos.

• Marcadores **bioquímicos** entre 11 e 14 semanas:

- **Beta-hCG** - os níveis séricos maternos da fração Beta da Gonadotropina Coriônica livre normalmente **diminuem** com a evolução da gestação. Quanto **maior** o valor da fração Beta-hCG livre em relação ao valor basal para uma determinada idade gestacional e idade materna, maior o risco para trissomia do 21 (figura xxx).

- **PAPP-A** - os níveis séricos maternos da Proteína Plasmática A - associada à gestação (**PAPP-A**) normalmente **aumentam** com a evolução da gestação. Quanto **menor** o valor da **PAPP-A** em relação ao valor basal para uma determinada idade gestacional e idade materna, maior o risco para trissomia do 21.

- Marcadores **bioquímicos** na 16ª semana:
 - **alfafetoproteína** - anormal se < 0,8 MoM (múltiplos da mediana).
 - **estriol** - anormal se < 2 DP (desvios padrões) da média esperada para a idade gestacional.
 - **Beta-hCG livre** - anormal se > 2 DP (desvios padrões) da média esperada para a idade gestacional.
 - Estes três testes em conjunto são denominados de **TESTE TRÍPLICE**.

Recorrência

Mulheres com antecedentes de trissomia do 21 têm chance de recorrência de 1%, até 39/40 anos. Após esta idade vale o risco relacionado a idade.

Mulheres com S. de Down são férteis e a chance de transmissão para os filhos é de cerca de 30%. Homens quase sempre são inférteis.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Trissomia do cromossoma 18 - Síndrome de Edward**Aspectos gerais e quadro clínico**

- A incidência é de 1/8.000 nascidos vivos. A incidência é bem maior no primeiro trimestre uma vez que a maioria morre entre 10 semanas e o termo.
- A maioria apresenta restrição do crescimento e baixo peso.
- Lesões mais comuns:

Cefálicas

- sinal do morango (protrusão frontal)
- orelhas rodadas e malformadas
- boca pequena
- redução das fissuras palpebrais

Cardiopatia**Pé em bota****Hérnia umbilical e diafragmática / onfalocele**

50% morre na 1ª semana. 45% morre no primeiro ano e o restante apresenta intensa deficiência mental. Excepcionalmente passam dos dez anos de vida.

Rastreamento

- **Ultra-sonografia** após 15 semanas
- Marcadores **bioquímicos** no soro materno contribuem para o rastreamento em 80% dos casos
- **Doppler do ducto venoso:** fluxo atrial reverso ou ausente em 90% dos casos.

Trissomia do cromossoma 13 - Síndrome de Patau**Aspectos gerais e quadro clínico**

- A incidência é de 1/20.000 nascidos vivos.
- Lesões mais comuns

- Cardiopatia (80-90%)
- Holoprosencefalia (70%)
- Microcefalia
- Fendas faciais
- Rins policísticos
- Onfalocele
- A associação de polidactilia com escalpes localizados (*cutis aplasia*) são muito sugestivos de trissomia do 13.
- A sobrevida média dos recém-nascidos é de 3 dias e 90% morre no primeiro mês. Os poucos que sobrevivem são gravemente doentes e apresentam intenso retardo mental.
- 50% morre na 1ª semana. 45% morre no primeiro ano e o restante apresenta intensa deficiência mental. Excepcionalmente passam dos dez anos de vida.

Rastreamento

- **Ultra-sonografia** após 12 semanas
- Marcadores **bioquímicos** no soro materno não se prestam para o rastreamento.
- **Doppler do ducto venoso:** fluxo atrial reverso ou ausente pode evidenciar a cardiopatia.

DIAGNÓSTICO DAS ANOMALIAS CROMOSSOMIAIS

O diagnóstico é confirmado pela cariotipagem em material obtido por:

- biópsia de vilos coriais (entre 11 e 14 semanas)
- amniocentese (entre 15 e 22 semanas)
- cordocentese (após 20 semanas).

Estes procedimentos invasivos são detalhados no capítulo sobre Medicina Fetal.

Tabela 1. Tipos e freqüência de doenças genéticas.

TIPO	FREQÜÊNCIA AOS 25 ANOS (POR 1000 NACIDOS VIVOS)	FREQÜÊNCIA AO LONGO DA VIDA (POR 1000 NACIDOS VIVOS)
Anomalias cromossômiais	1,8	4
Doenças de gene isolado (Mendeliana)	3,6	20
Doenças multifatoriais	46,4	646
Câncer	-	240
TOTAL	52	910

Tabela 2. Idade materna e anormalidades cromossômiais (nascidos vivos).

IDADE MATERNA	RISCO DE SÍNDROME DE DOWN	RISCO DE QUAISQUER ANORMALIDADES CROMOSSÔMIAS	IDADE MATERNA	RISCO DE SÍNDROME DE DOWN	RISCO DE QUAISQUER ANORMALIDADES CROMOSSÔMIAS
20	1/1.667	1/526	35	1/385	1/204
21	1/1.667	1/526	36	1/294	1/164
22	1/1.429	1/500	37	1/227	1/130
23	1/1.429	1/500	38	1/175	1/103
24	1/1.250	1/476	39	1/137	1/82
25	1/1.250	1/476	40	1/106	1/65
26	1/1.176	1/476	41	1/82	1/51
27	1/1.111	1/455	42	1/64	1/40
28	1/1.053	1/435	43	1/50	1/32
29	1/1.000	1/417	44	1/38	1/25
30	1/952	1/384	45	1/30	1/20
31	1/909	1/384	46	1/23	1/15
32	1/769	1/322	47	1/18	1/12
33	1/625	1/317	48	1/14	1/10
34	1/500	1/260	49	1/11	1/7

47, XXX excluído para 20 a 32 anos (dados não disponíveis). Dados de Hook et al., JAMA, 249:2043, 1983.