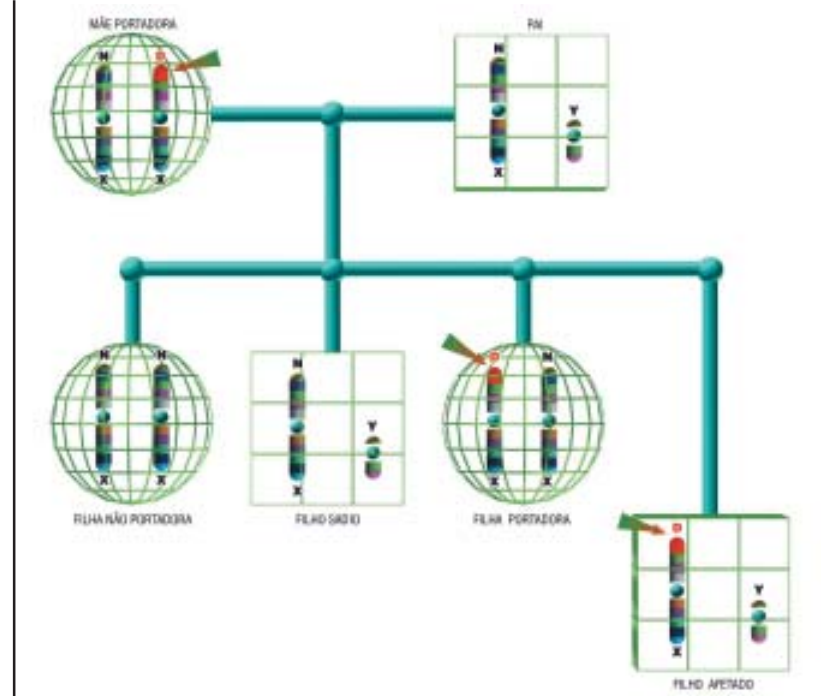


7

MODELOS DIDÁTICOS CLÁSSICOS DE HERANÇA

ZAN MUSTACCHI
SÉRGIO PERES



Capítulo 7

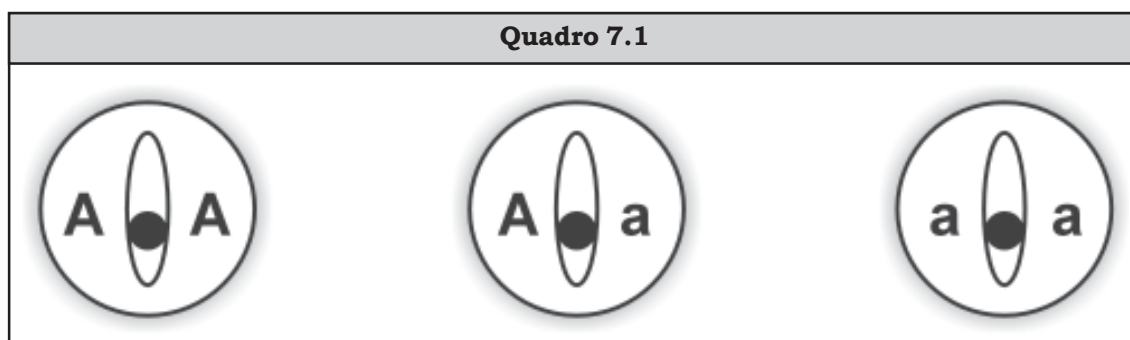
MODELOS DIDÁTICOS CLÁSSICOS DE HERANÇA

ZAN MUSTACCHI

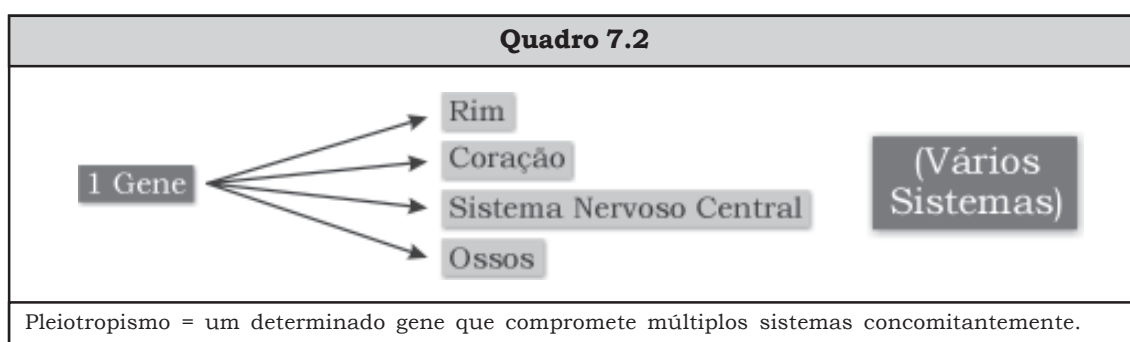
SERGIO PERES

Os conceitos básicos da genética e de herança mendeliana envolvem conhecimentos da biologia molecular, definida no capítulo anterior. Para entendermos e estarmos capacitados à interpretação das características que determinam os variados modelos de herança, é essencial o esclarecimento de algumas definições.

- **Locus Gênico:** Caracteriza uma posição específica na estrutura do cromossomo e é utilizado para referir a localização do gene.
- **Genótipo:** É a constituição genética de um indivíduo ou sua “fórmula genética” representada pelos símbolos dos genes que estão sendo considerados (exemplo: AA, Aa, aa) e nem sempre está evidente sem o estudo genético molecular.
- **Fenótipo:** É a condição que expressa-se e, portanto, é observada nos indivíduos, tanto na evidência clínica quanto na laboratorial, podemos dizer que esse termo é usado para indicar o aspecto, ou seja o caráter exibido pelo indivíduo: Fenótipo = Genótipo + Meio Ambiente.
- **Gene Dominante:** É aquele cuja presença tem efeito imediato sobre o fenótipo. Um indivíduo homozigoto (AA) ou heterozigoto (Aa) apresenta o fenótipo determinado pelo gene A.
- **Propósito:** Indivíduo que apresenta-se para uma investigação, podendo ser portador de alguma síndrome clínica ou não. Na grande maioria dos casos, em situações de aconselhamento, o propósito é o indivíduo que procura informações sobre um determinado comprometimento. Também pode ser denominado de “Caso Probando” e é a partir deste que habitualmente realiza-se o heredograma.
- **Gene Recessivo:** É aquele que para manifestar seus efeitos precisa ocorrer em dose dupla (homozigoto – aa). Recebendo seus genes de cada um dos progenitores normais que, necessariamente, serão portadores de uma condição heterozigótica (Aa).
- **Genes Alelos:** Os dois genes determinantes de um caráter são chamados de genes alelos. Assim são alelos **A** e **Aa** e **a**. Os genes alelos ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos, conforme Quadro 7.1:



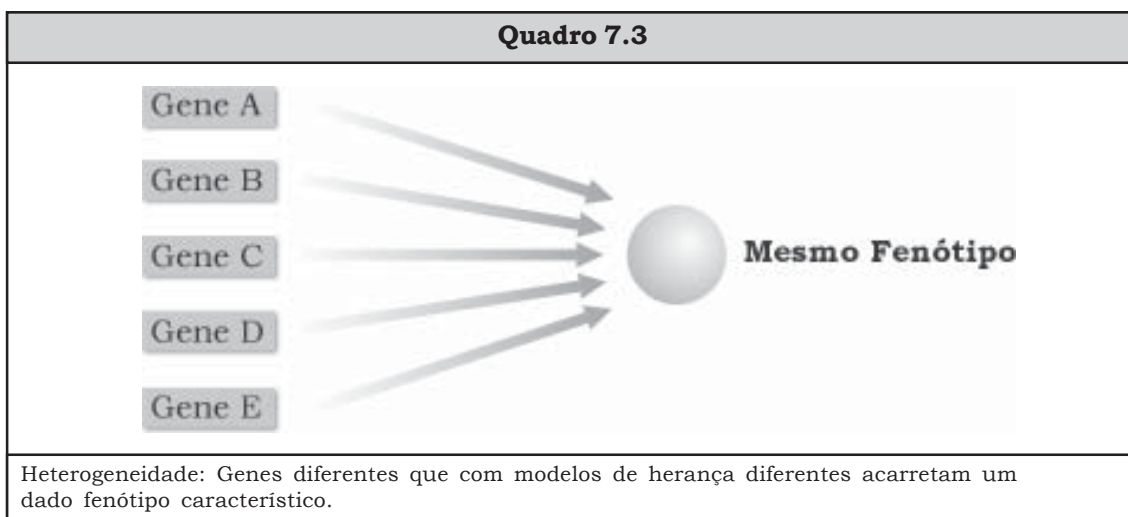
- **Homozigotos e Heterozigotos:** Um indivíduo é homozigoto ou puro, quando o caráter considerado é determinado por 2 alelos iguais. Tal indivíduo produz, em relação ao caráter considerado, um só tipo de gameta. São respectivamente gametas: **A**, **a**. Um indivíduo é considerado heterozigoto ou híbrido, quando apresenta o caráter determinado por dois alelos diferentes. Em relação ao caráter considerado, tal indivíduo produz 2 tipos de gametas. É o caso do híbrido que origina os gametas **A** e **a**.
- **Pleiotropismo:** Situação onde um gene acomete diferentes órgãos ou vários sistemas de forma concomitante ou um gene produz diferentes fenótipos (Quadro 7.2).



- **Expressividade Clínica Variada:** Um gene que gera múltiplas manifestações clínicas, cuja principal severidade é a variante entre os fenótipos do comprometimento clínico e ou laboratorial em questão, de tal forma que os sinais fenotípicos determinados por um gene anômalo pertinente a uma síndrome clássica, não estão obrigatoriamente presentes em todos os indivíduos portadores da mesma síndrome.
- **Penetrância Incompleta:** O modelo didático da herança autossômica dominante, implica na expressão fenotípica em situação de heterozigose e, portanto, é esperado que sempre (exceção à situação de mutação nova) um portador tenha pelo menos um de seus genitores comprometidos (portador). De tal forma que esperaríamos encontrar pelo menos um afetado em cada geração de uma genealogia de, por exemplo, cinco gerações. A ausência de afetado em uma geração intermediária e em cuja geração, subsequente ou posterior, volte a expressar-se o fenótipo da síndrome previamente definida, caracteriza uma falta de penetrância desse gene na geração onde ele não tenha se manifestado. Por exemplo: suponhamos que em um heredograma de cinco gerações existam a presença de pelo menos 1 afetado na geração I, II, IV e V, então concluímos que, por não

existir o afetado na geração III e por ele voltar a expressar-se na geração IV e V, este é considerado de penetrância incompleta.

- **Heterogeneidade Genética:** Situação em que vários genes não alelos determinam o mesmo fenótipo (mutações em loci diferentes) (Quadro 7.3).



- **Alelos Múltiplos:** Mutações alternativas do mesmo locus, exemplo: Grupo sanguíneo ABO.
- **Meio Ambiente:** Em muitas condições, considerando-se o mesmo genótipo, podemos encontrar fenótipos diferentes e é justamente este o exemplo que caracteriza o efeito do ambiente na mudança do fenótipo, gerando o conceito de expressividade clínica variada.
- **Risco de Recorrência:** É determinado pela frequência da possibilidade que um determinado gene, fenotipicamente caracterizado, passe a expressar-se de forma repetida na prole do mesmo casal.
- **Risco de Ocorrência:** É evidenciado pela possibilidade de um gene expressar-se sem ter sido detectado anteriormente na genealogia, podendo ser entendido como mutação nova em situação reconhecida como dominante. Em situação recessiva o diagnóstico será necessariamente correlacionado com a possibilidade da união entre dois heterozigóticos, de tal forma que o risco de ocorrência em consanguíneos é muito maior (Tabela 7.1).

Tabela 7.1: PROPORÇÃO DE GENES SIMILARES ENTRE FAMILIARES		
GRAU DE PARENTESCO	EXEMPLO	PROPORÇÃO DE GENES EM COMUM
PRIMEIRO	Pai para Filho e entre Irmandade	1/2
SEGUNDO	Avô para Neto Sobrinho(a) para Tio(a)	1/4
TERCEIRO	Entre Primos de Primeiro Grau	1/8

- OS GENES E O MEIO AMBIENTE -

Segundo O.F. Pessoa, os pesquisadores desenvolveram um método muito elegante que permite avaliar o componente hereditário e ambiental numa característica qualquer e que baseia-se em estudos de comparação entre gêmeos.

Os gêmeos são indivíduos produzidos numa mesma gestação. Existem dois tipos de gêmeos: os que resultam de um único ovo (que posteriormente se separa em duas massas de células) e os que provêm de duas fecundações.

Os primeiros recebem o nome de gêmeos **monozigóticos** e os últimos são conhecidos como gêmeos **dizigóticos**.

Os gêmeos **monozigóticos** são geneticamente idênticos, sendo sempre do mesmo sexo; os **dizigóticos**, que podem ser de sexos iguais ou diferentes, são tão parecidos geneticamente quanto dois irmãos que tivessem nascido em épocas diferentes. Os partos gemelares tem uma frequência de 1%, aproximadamente. Trigêmeos, quádruplos, etc. ocorrem mais raramente.

O método referido acima compara pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, verificando em quais dos pares de cada tipo os gêmeos apresentam uma mesma característica. Se um caráter for inteiramente hereditário (isto é, não sofrer influência alguma do meio ambiente), a frequência de pares de gêmeos monozigóticos em que ambos os irmãos apresentam esse caráter será 100%. Isto acontece, por exemplo, com os grupos sanguíneos do sistema **ABO**: sempre que um dos membros do par dos monozigóticos pertencer ao grupo A (ou qualquer outro grupo), o outro membro também terá o mesmo grupo sanguíneo. Já apenas cerca de 66% dos pares de dizigóticos tem o mesmo grupo sanguíneo. Quando a concordância observada entre pares de monozigóticos for inferior a 100%, é sinal de que o caráter sofreu certa influência ambiental; por outro lado, quanto menor for a diferença entre a frequência com que uma determinada característica concorda nos pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, mais influenciável pelo meio ambiente é o caráter, conforme expresso na Tabela 7.2:

A constituição individual é realizada por dois conjuntos de genes, um originário do pai e outro da mãe. Essas estruturas são compostas por nucleotídeos, que podem sofrer o efeito ambiental desorganizando a sequência de bases de sua estrutura, resultando na alteração do polipeptídeo codificado pelo mRNA. Este processo gera uma situação de heterozigose quando compromete um dos alelos, determinando, assim, o que chamamos de mutação monogênica. Se um indivíduo herda um alelo mutante idêntico de cada genitor (heterozigótico) considerando-se que a função desse mutante tinha sido a produção de um mesmo substrato enzimático, o indivíduo que tenha recebido estes dois alelos inativos passa a ser considerado como mutante homozigótico e conseqüentemente não produz esta enzima e é determinado como recessivo. No entanto, se o gene mutante expressar-se na forma heterozigótica produzindo, conseqüentemente, uma manifestação pela redução da produção enzimática, ele é determinado como dominante. Entende-se, portanto, que a expressão clínica de uma heterozigose é necessariamente considerada como dominante e que, portanto, se houver a necessidade de dupla heterozigose concomitante, para expressar um determinado fenótipo, denomina-se de situação recessiva (que

necessariamente implica em situação homozigótica).

Tabela 7.2: GEMELARIDADE E CONCORDÂNCIA EM MONOZIGOSE E DIZIGOSE		
COMPROMETIMENTO	GÊMEOS CONCORDANTES	
	MONOZIGÓTICOS (%)	DIZIGÓTICOS (%)
Fissura Lábio-Lapatal	35	5
Fissura Palatal Isolada	26	6
Luxação Congênita do Quadril	41	3
Pés Tortos Congênitos	32	3
Espina Bífida	6	3
<i>Diabetes Mellitus</i> Insulino Dependente	35	6
<i>Diabetes Mellitus</i> Insulino Não Dependente	100	10
Câncer	17	11
Colelitíase	27	6
Hipertensão	30	10
Hipertireoidismo	47	3
Cardiopatía Isquêmica	19	8
Hanseníase	60	20
Tuberculose	87	26
Sarcoidose	50	8
Psoríase	61	13
Artrite Reumatóide	30	5
Síndrome Maníaco-Depressiva	70	15
Esquizofrenia	45	12
Comprometimento Mental QI<50	60	3
Esclerose Múltipla	25	6
Doença de Alzheimer	42	5
Epilepsia	37	10
Estenose Hipertrofica do Píloro	15	2
Doenças Atópicas	50	4

Estudos com Gêmeos:

A contribuição dos estudos com gêmeos permite avaliar o componente hereditário e o ambiental de uma característica qualquer; assim, analisa-se a frequência com que essa característica concorda nos pares de gêmeos dizigóticos (D.Z.). Se a característica tem uma concordância maior entre gêmeos M.Z. do que os D.Z., significa que é devido, pelo menos em parte, a fatores hereditários (Figura 7.1).

Por outro lado, quando gêmeos D.Z. apresentam o mesmo defeito numa frequência elevada, quer dizer que há fatores ambientais implicados no processo.



Figura 7.1: Gêmeos Monozigóticos: característica Concordante.

Quando os gêmeos M.Z. não apresentam a mesma característica, esta é chamada de discordante (Figura 7.2).

Estudos realizados por Fraser, com pares de gêmeos MZ e DZ, portadores de LL $\pm$ PF, podem ser verificados na Tabela 7.3:

De acordo com os dados, existe uma alta concordância em pares de gêmeos MZ, indicando uma influência genética. Por outro lado, a ocorrência da fenda palatal (PF) numa frequência de 10% em gêmeos indica a implicação de fatores ambientais.



Figura 7.2: Gêmeos Monozigóticos: Característica Discordante.

- ANÁLISE DE GENEALOGIAS (HEREDOGRAMAS) -

Tabela 7.3: FREQUÊNCIA DA CONCORDÂNCIA ENTRE GÊMEOS MZ E DZ, DE FENDA LABIAL E OU PALATAL				
LL + PF			PF	
	N	% concordância	N	% concordância
MZ	53	37,7	17	23,5
DZ	86	8,1	20	10,0

PF = Fenda palatal; LL + PF = Fenda labial com fenda palatal;
MZ = Gêmeos monozigóticos; **DZ** = Gêmeos dizigóticos

A carta genealógica é a representação de indivíduos relacionados por ascendência comum. Na representação gráfica observam-se vários símbolos que indicam características de importância genética, de modo que um exame de um “pedigree” permite reconhecer o tipo de parentesco existente entre seus membros e relacionar este parentesco com a presença ou ausência de determinadas doença ou anomalias de origem hereditária.

Para se representar uma genealogia utiliza-se quadrados para os homens e círculos para as mulheres. Todas as pessoas da mesma geração são colocadas numa mesma linha. Os casais são unidos por uma mesma linha horizontal e desta parte uma linha vertical que se liga a uma horizontal, unindo os filhos de cada casal por ordem de nascimento, da esquerda para direita. Os símbolos dos indivíduos afetados são escurecidos. Os símbolos mais usados são (Tabela 7.4):

Muitas vezes, devemos observar genealogias e determinar o mecanismo do modelo de herança, utilizando-se preceitos que determinam seu caráter gênico.

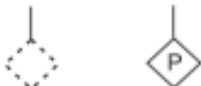
Tabela 7.4: Simbologia de Heredograma	
Masculino	
Feminino	
Casamento	
Casamento Consangüíneo	
Casamento com filho em ordem de nascimento	
Gêmeos Dizigóticos	
Gêmeos Monozigóticos	
Zigote incerta	
Sexo não especificado	
Gestação	
Aborto	
Diagnóstico pré-natal com interrupção gestacional de feto comprometido	
Número de Crianças do sexo indicado	

TABELA 7.4 - SIMBOLOGIA DE HEREDOGRAMA (continuação)	
Intersexuado (genitália ambígua)	
Identificação das pessoas com relação à geração em algarismos Romanos e à localização na geração. Exemplo: Propósito III4	
Masculino afetado	
Feminino afetado	
Propósito Afetado	
Heterozigotos para genes autossomos	
Fêmea portadora de gene ligado ao X	
Óbito	
Fêmea com mais de um casamento	
Divórcio	
Casamento ilegítimo com prole	
Adoção	
Indivíduo com 2 caracteres	
Indivíduo com 4 caracteres	

MODELOS DE HERANÇA**MODELOS DE HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE**

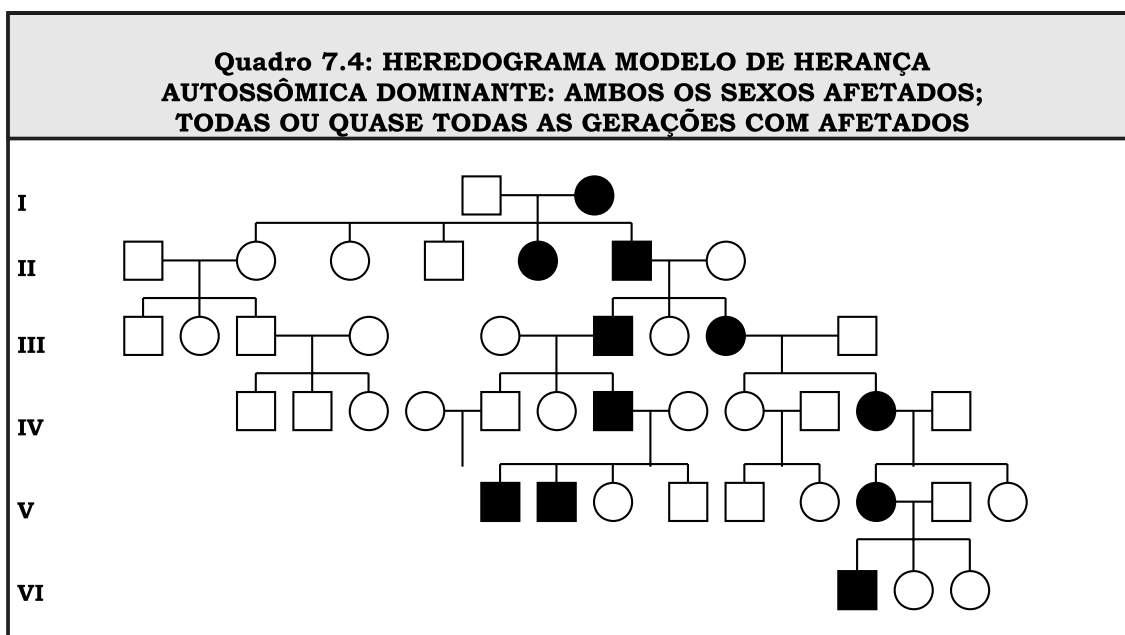
A transmissão de uma anomalia determinada por um gene autossômico dominante, apresenta as seguintes características:

- Exceção às situações de mutações novas que estão usualmente vinculadas a idade paterna avançada, todas as pessoas afetadas apresentam, na sua genealogia, no mínimo outro afetado;
- Os afetados, na grande maioria, são heterozigóticos;
- Cada filho de afetado tem risco de 50% de apresentar a mesma anormalidade gênica;
- Ambos os sexos são afetados na mesma frequência (1/1);
- A expressividade clínica é frequentemente variada, mesmo em indivíduos da mesma genealogia;
- Sendo um dos genitores reconhecidamente comprometido, tanto o risco de ocorrência como o de recorrência é de 50%;
- Ambos os sexos são igualmente capazes de transmitir o caráter genético;
- O caráter genético é transmitido verticalmente, portanto é de transmissão direta: avô → pai → filho;
- Aparentemente há uma prevalência de alguns caracteres genéticos com relação ao sexo do indivíduo afetado.

Temos como exemplos as condições conhecidas como: “**Dentinogênese Imperfeita**”, em que a dentina é defeituosa e os dentes se tornam opalescentes e outros exemplos, tais como: a Neurofibromatose do Tipo NF1, a Acondroplasia e etc.” (Quadro 7.4):

1. ACONDROPLASIA:

A Acondroplasia é a principal causa de nanismo genético. É uma



enfermidade hereditária dominante clássica, que tem servido como modelo da transmissão hereditária de genes.

Os Acondroplásicos eram admirados no Antigo Egito, sendo venerados como divindades. Também eram treinados, no Egito Antigo, para serem humoristas, ou melhor, divertirem cortes da época.

Em 1878 foi introduzido o termo Acondroplasia (O termo Acondroplasia deriva da união de três palavras de origem grega a = sem, condros = cartilagem, plasis = formação), por Parrot, que supunha que os acondroplásicos não possuíam cartilagem de crescimento. Quatorze anos mais tarde, Kaufmann, introduziu o termo Condrodistrofia, que por poder ser também utilizado para outras displasias cartilaginosas congênicas, que caiu em desuso.

Já em 1977, Rimon e col., após realizarem uma revisão da Nomenclatura para Doenças Ósseas Constitucionais, dividiram-na em dois grupos:

- Osteocondrodisplasias: Devido a um crescimento anormal do desenvolvimento das cartilagens e ou dos ossos, sendo a Acondroplasia um dos exemplos;
- Disostoses: Devido as malformações ósseas combinadas ou isoladas.

Na Acondroplasia, a incidência e a taxa de mutação são aproximadamente 2 por 10 mil nascimentos e a 1 por 100 mil genomas, ocorrendo em cerca de 80 a 90% dos casos por mutações novas, o que define que na maiorias dos casos apresentam pais não afetados, doença autossômica dominante.

Com certa frequência os acondroplásicos casam-se entre si, e nestes casos os filhos tem uma probabilidade de 25% de serem normais, 50% de ser acondroplásicos heterozigóticos como os pais e 25% de serem homozigóticos para gene mutante. Os homozigóticos para Acondroplasia não sobrevivem ao período Pré-natal pois apresentam acentuação dos defeitos ósseos, com graves efeitos neurológicos.

Pedrini-Mile e col., em 1971, após realizar análises bioquímicas da cartilagem, sugeriram um defeito da macromolécula dos proteinopolissacarídes, que consequentemente causaria anormalidades da matriz colágena. Para explicar na Acondroplasia as anormalidades da cartilagem de crescimento, foram estudados os níveis séricos de hormônio de crescimento (HCG) e de Somatomedina (SM), que comprovaram não haver correlação entre seus níveis, como ocorrem nos indivíduos normais. Mas Horton e col., não descartaram a possibilidade de um defeito dos receptores das células cartilaginosas à Somatomedina. Estes autores não descartaram a hipótese da existência de ligações anormais da Somatomedina a receptores específicos, mas também não excluíram a possibilidade de um defeito intracelular.

Recentemente foi localizado o gene afetado na Acondroplasia, na extremidade do cromossomo humano (4p 16.3). O gene normal codifica o receptor 3 para o fator de crescimento e tem 9 variantes. Esse descobrimento tem derivações em vários campos: tem-se aprofundado o estudo dos fatores de crescimento fibroblástico e seu receptores de crescimento e estuda-se seu papel no desenvolvimento prematuro e tardio. Também esclarecem-se

certos mecanismos mutacionais. O gene desse receptor denominado FGFR3, codifica a proteína receptora que é uma glicoproteína de membrana constituída por 5 domínios:

- Um domínio citoplasmático com atividade da quinase e das tirosinas, onde transmite-se um sinal;
- Um domínio transmembranoso que atravessa a membrana;
- Três domínios extracelulares, cada um dos quais é parecido com as cadeias de imunoglobulinas, que se denominam IgI, IgII, IgIII.

Um estudo realizado sobre 154 casos de Acondroplasia, 150 possuem uma única e específica mutação no nucleotídeo 1138 do DNA do gene R3FCS. Esta mutação consiste na transição de uma guanina por uma adenina, e modifica o códon 380 para mudar uma glicina por uma arginina. Apenas 3 casos possuíam uma mutação diferente no mesmo nucleotídeo, consiste em uma transposição da guanina por uma citosina, que modifica o mesmo códon.

E apenas um caso atípico não possuía essa mutação. Consequentemente é provável que essa mutação seja a única responsável pela acondroplasia no qual essa enfermidade, junto a anemia falsiforme seria uma das poucas enfermidades monogenéticas por mutação específica, no qual está de acordo com a homogeneidade do quadro clínico na acondroplasia. Por outro lado, o nucleotídeo responsável faz parte do dinucleotídeo CpG, que tende a mudar a frequência da mutação deste nucleotídeo no gene R3FCF é muito maior do que a esperada (de 100 a 760 vezes maior). Este fenômeno esperado poderia ser explicado se existisse um pseudogene próximo que atuaria com indutor de uma transposição gênica.

O gene R3FCF é ativo na zona cartilaginosa da cartilagem metafisária de crescimento dos ossos longos em repouso. Nos tecidos embrionários (tubo neural, embrião, cartilaginoso) também esta ativo mas dada a presença de outros receptores (há quatro genes receptores desse fator de crescimento: R1FCF-R4FCF) e variante dos elos produzidos por junção alternativa, é possível que a função desse gene no embrião de esse fatores de crescimento com seus receptores são importantes em outras enfermidades e malformações, como Síndrome de Crouzon, Síndrome de Pfeiffer e Síndrome de Apert (ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”).

É possível que a mutação do receptor facilite a dimerização e oligomerização de vários receptores por meio de uniões mediadas pelas modificações do domínio transmembranoso. Essa oligomerização dos receptores, independente da presença da ligação FCF, pode apresentar-se como uma ativação normal do receptor, acima dos mecanismos normais de regulação e isto explicaria o “selamento” precoce da zona de crescimento dos ossos longos, assim como “selamento” precoce das suturas cranianas na Acondroplasia.

Aspectos Clínicos Mais Frequentes:

Do ponto de vista clínico, um acondroplásico apresenta:

- Baixa estatura;
- Macrocefalia;
- Ponte nasal baixa (nariz em sela);
- Pregas cutâneas evidentes e profundas em MMI e MMS;
- Sudorese importante e irritabilidade, principalmente durante a sua

- primeira infância, mais abundante no segmento crâniofacial;
- Falta de crescimento dos ossos longos, devido a deficiência durante a ossificação endocondral;
 - Macrocrania com bossa frontal proeminente, nariz em sela (ponte nasal baixa);
 - Membros curtos e grossos com pregas cutâneas profundas em MMI e MMS;
 - Mãos com dedos curtos e grossos em tridente;
 - Pernas geralmente são varas, característica esta que frisa a baixa estatura desproporcionada;
 - Biometria torácica com desproporção anteroposterior, acarretando dificuldades circulatórias e respiratórias e na coluna vertebral cifose toracolombar e lordose lombar, o que resulta num abdome protuso, gerando deformidade da coluna vertebral, que podem resultar nas compressões das raízes nervosas, com suas manifestação neurológicas associadas ao estreitamento do forame magno (Figura 7.3).

Dentre os dados antropométricos avaliados, concluimos que:



Figura 7.3: Acondroplásico de perfil, evidenciando a gibosidade de coluna lombar e a lordose

O acondroplásico possui um acentuado comprometimento da altura com consequentes manifestações neurológicas e deformidade grave na coluna vertebral.

Pode possuir lesões da base do crânio mesmo se o perímetro cefálico estiver dentro dos limites de normalidade.

Em um exame neurológico: Estreitamento do canal medular, compressão de estruturas nervosas a nível lombar relacionados com cifose toracolombar e encurtamento dos pedículos podem ser revelados. Além de uma hipotonia, relacionada às deformidades da base do crânio.

Do exame tomográfico computadorizado, concluimos que:

A sintomatologia neurológica nem sempre está associada à presença da dilatação ventricular e da compressão da cisterna magna.

Quanto ao peso, os acondroplásicos tem tendência à obesidade, pois o tronco, que possui dimensões próximas à normalidade, é relativamente grande

quando comparado aos membros, que são curtos. Eles possuem deformidades esqueléticas, que dificultam a prática de exercícios físicos. Isso os leva a ter uma vida sedentária.

Os genes que determinam a altura têm pouca influência na estatura final, já que as anormalidades das cartilagens de crescimento definidas por um gene autossômico dominante são mais intensas.

O acondroplásico que possuir uma estatura muito abaixo dos demais, provavelmente terá manifestações neurológicas mais acentuadas devido a graves deformidades da coluna vertebral.

Quanto ao exame neurológico, manifestações decorrentes de compressões ao nível do forame magno como crise de apnéia, vômitos e retardo do desenvolvimento neuromotor são mais frequentes em recém-nascidos e lactentes. Complicações neurológicas causadas por compressões de raízes nervosas e do conteúdo medular, como lombalgia, perda da força muscular, distúrbios de sensibilidade, paresias ou paraplegias, são mais comuns em adultos, mas podem ocorrer em idades mais precoces.

As características radiográficas da acondroplasia são marcantes.

A macrocefalia ou macrocrania relativa com desproporção cranio-facial é decorrente das deformidades esqueléticas da base do crânio, notadamente do occipital, do etmóide e porção petrosa do temporal. Ela é consequência de uma dilatação ventricular por hidrocefalia.

No acondroplásico é encontrada a rizomelia, que é o encurtamento proximal dos ossos longos, essencialmente o úmero e o fêmur (Figura 7.4).

Ainda são descritos o aspecto em V invertido da metáfise distal do fêmur e a fíbula maior do que a tíbia, decorrentes das anormalidades das



Figura 7.4: Expressão da desproporção tóraco-abdominal e membros, onde há uma risomelia caracterizada pelo encurtamento da porção proximal dos membros.

cartilagens de crescimento. O fato da fíbula ser maior do que a tíbia poderá causar uma instabilidade do tornozelo e torção das estruturas ósseas, determinando manifestações dolorosas, principalmente pelo estiramento do nervo peroneal.

O comprometimento da porção distal do íliaco, assumindo uma posição horizontalizada é uma característica da bacia que pode trazer acentuação da lordose lombar (Figura 7.5).

As deformidades esqueléticas da coluna vertebral em acondroplásicos estão presentes fundamentalmente nas regiões toracolombar e lombar. Em indivíduos normais, há um alargamento natural do canal medular à medida que caminhamos para as últimas vértebras lombares, ao passo que nos acondroplásicos ocorre exatamente o contrário, isto é, um estreitamento do canal medular (Figura 7.6).

Métodos sofisticados como a ressonância nuclear magnética poderão contribuir de forma positiva para o diagnóstico precoce das alterações

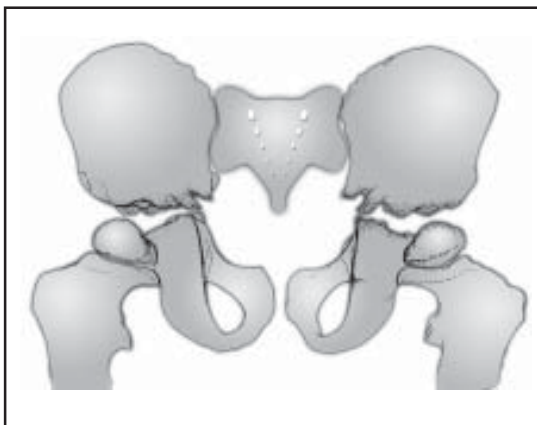


Figura 7.5: Esquema ilustrativo da pelve de acondroplásico: Encurtamento do osso íliaco, redução das dimensões da incisura ciática maior e o sacro articula numa posição mais baixa com o íliaco, além das espículas exuberantes presentes na pequena pelve.

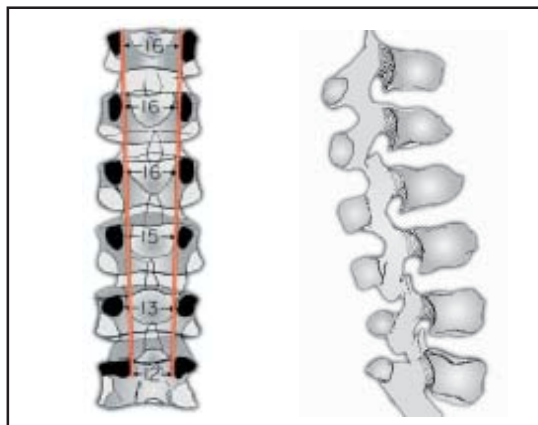


Figura 7.6: Esquema ilustrativo da coluna de acondroplásico: Apresenta os pedículos curtos e uma diminuição do espaço interpedicular com uma concavidade na face posterior das vértebras e horizontalização do sacro. Pode aparecer também cifose toracolombar, deformidades dos corpos vertebrais e lordose lombar.

esqueléticas da coluna vertebral e da base do crânio em acondroplásicos, dando uma nova perspectiva para uma indicação terapêutica exata e possivelmente melhorando a qualidade de vida desses indivíduos.

Podemos citar então algumas características da síndrome:

- **Crânio:** Devido ao fato de a calota craniana não ter seu desenvolvimento comprometido por ser de origem membranosa e a base por sua vez ser de origem cartilaginosa esta sofre deformação, resultando em um crânio dolicocefálico. Outro fator a ser considerado é a hidrocefalia comunicante, que raramente é grave o suficiente para gerar comprometimento intelectual. A mandíbula possui um desenvolvimento normal, parecendo então prognata;
- **Face:** O nariz é em sela, a mandíbula prognata e a calota craniana é proeminente (Figura 7.7);
- **Vértebras:** A coluna apresenta um típico estreitamento da distância interpedicular e pedículos encurtados, que resultam em estenose vertebral.



Figura 7.7: Fronte proeminente e base nasal larga e achatada, definida como “nariz em sela”, lábios semi-abertos, desproporção cranio-facial.

No lactente os corpos podem ser bastante delgados, o fato é que, apesar do tamanho da coluna vertebral ser anormal ou quase normal, seu desenvolvimento não o é. Já na vida adulta devido ao estreitamento progressivo de cima para baixo da distância interperpendicular na região lombar (o normal seria aumentar), ocorre o aparecimento de um canal estenótico, que pode levar a sintomas neurológicos severos, principalmente quando acompanhados de hérnia discal ou degeneração articular. A lordose lombar é mais acentuada e o ângulo lombosacro se torna mais agudo que o normal., portanto o sacro tende a se virar para cima. Uma ou mais vértebras de junção toracolombar pode ser cuneiforme e deslocada para trás;

- **Pélvis:** na pélvis os íliacos são pequenos e quadrados .A chanfradura sacrociática é pequena. O ísquio e o púbis são pequenos e largos. O sacro se articula com o íliaco em posição baixa. Os tetos acetabulares são orientados horizontalmente. Todos esses aspectos juntos dão à hemipelve a aparência de uma “raquete de pingue-pongue”;

- **Os grandes ossos longos:** o encurtamento desses ossos é o responsável pelo nanismo. Os mais comprometidos são o úmero e o fêmur. O diâmetro é geralmente normal, mas devido ao encurtamento eles parecem mais grossos. As placas de crescimento assumem uma configuração em forma de V. Como a fíbula é geralmente maior que a tíbia, ocorre uma inversão do pé. O arqueamento dos ossos longos é comum (valgismo);

- **Os pequenos ossos longos:** eles apresentam alterações similares às dos ossos longos maiores, também parecem mais grossos devido ao encurtamento. Os dedos tem tamanhos idênticos e a mão é em forma de tridente. Epífises em bilboquês são comuns (Figuras 7.8 e 7.9);

- **Outros ossos:** a escápula é pequena e o esterno pode ser pequeno e grosso. Já o carpo e o tarso são normais. As costelas são curtas causando uma diminuição do diâmetro antero-posterior do tórax.

Manifestações Orais:

Atresia ou hipoplasia maxilar; Mordida aberta; Fenda palatal mole;

Anadontia; Oligodontia; Protrusão dos incisivos centrais; Maloclusão; Apinhamento; Distúrbios de ATM; Prognatia mandibular aparente; Coroas dos incisivos superiores afiladas; Gengivite crônica; Incisivos inferiores línguvertidos; Incisivos superiores vestibulvertidos; Taurodontia; Malformação radicular; “Dens invaginatus”; Microdontia; Atraso no desenvolvimento dos germes dentários, bem como deslocamento de alguns deles; Erupção retardada; Impulsos da língua ou outros defeitos da fala, provavelmente relacionados com a estrutura displásica do osso.



Figura 7.8: Dorso das mãos de um Acondroplásico onde observa-se um desvio ulnar dos dedos 4º dedo e radial do 3º dedo, dando um aspecto de mãos em “tridente”.



Figura 7.9: Palma da mão de potador de Acondroplasia, evidenciando a braquidactilia e o desvio dos dedos, caracterizando mãos em “tridente”.

A Acondroplasia é produzida por um distúrbio de crescimento devido a uma deficiência da ossificação endocondral, fazendo com que a estatura média dos adultos seja de 130cm nos homens e 120cm nas mulheres e os úmeros apresentam extremidades desgastadas e bordas irregulares. Os ilíacos apresentam-se curtos e tendem para forma quadrada. Fêmures apresentam colo curto. Apresentam excesso de cartilagem provocando separação nos núcleos de ossificação das vértebras; os corpos vertebrais apresentam-se cubóides e pequenos. O forame magno é pequeno e a base do crânio é achatada. As vértebras lombares possuem estreitamento do canal espinhal entre L1 a L5 e diminuição da distância interpedicular. Há também a impressão basilar e occipitalização da primeira vértebra cervical.

No aspecto genético a Acondroplasia é produzida por gene autossômico dominante, de modo que todos os portadores do gene apresentam a doença. 10% dos casos são transmitidos e os restantes 90% resultam de mutação nova. A frequência dos 90% é estimada em 1 em 12.000 nascimento; portanto a taxa de mutação do gene é 1 em 24.000, pois cada indivíduo tem dois alelos e basta mutar um deles para aparecer a doença. Com a idade paterna avançada, sua incidência aumenta.

São heterozigotos praticamente todos os acondroplásicos sendo a minoria os homozigotos gravemente afetados, os quais são resultantes de casamentos entre dois heterozigotos. Os homozigotos falecem precocemente.

Aspectos Genéticos:

- É uma forma mais comum e melhor conhecida de nanismo desproporcional;
- Causada por um gene de penetrância completa, de modo que todos os portadores do gene apresentam a doença. A forma homozigótica é letal no início da infância, portanto quase todos os indivíduos acondroplásicos são heterozigotos;
- Mais de 80% dos casos são esporádicos, representados por mutações recentes; menos de 20% dos casos são familiares. A incidência do caso esporádico aumenta com a idade paterna avançada;
- Localização gênica: **4p16.3**.

Aconselhamento Genético:

Para um futuro irmão afetado que tenha pais normais a recorrência da anomalia é quase nula. Uma pessoa acondroplásica, casada com uma normal, produz um risco de uma criança ser afetada de 50%. No casamento de dois heterozigotos o risco de que o filho também seja heterozigoto é de 50% e homozigoto com malformações letais é de 25%.

Métodos de Diagnóstico:

Os métodos que são utilizados para confirmação do diagnóstico dessa síndrome são:

Exame clínico: Baixa estatura do tipo rizomélico; o peso pode variar de 11 a 42 quilogramas e a altura de 75 a 126 centímetros; macrocrania com “nariz em s”.

Antropometria: Método este em que observa-se dados antropométricos, tais como Peso, Altura, diâmetro Bicrista-iliaca, diâmetro Biacromial, perímetro cefálico (Figuras 7.10, 7.11, 7.12 e 7.13)

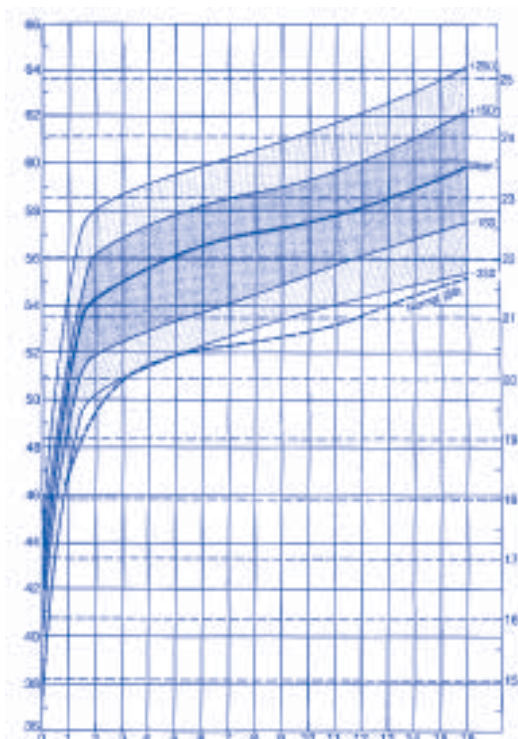


Figura 7.10: Perímetro cefálico do **sexo masculino de acondroplasia** do nascimento até os 16 anos de idade (Horton, 1978).

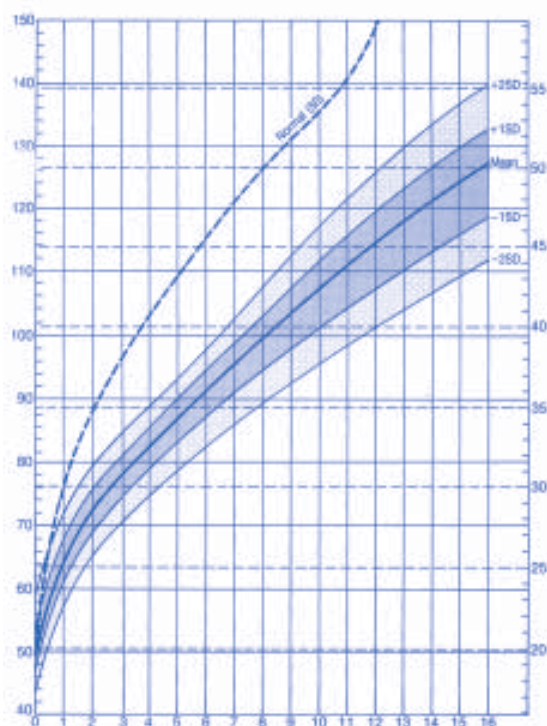


Figura 7.11: Curva padrão de estatura do sexo **masculino acondroplásico**, do nascimento aos 16 anos de idade (Horton, 1978).

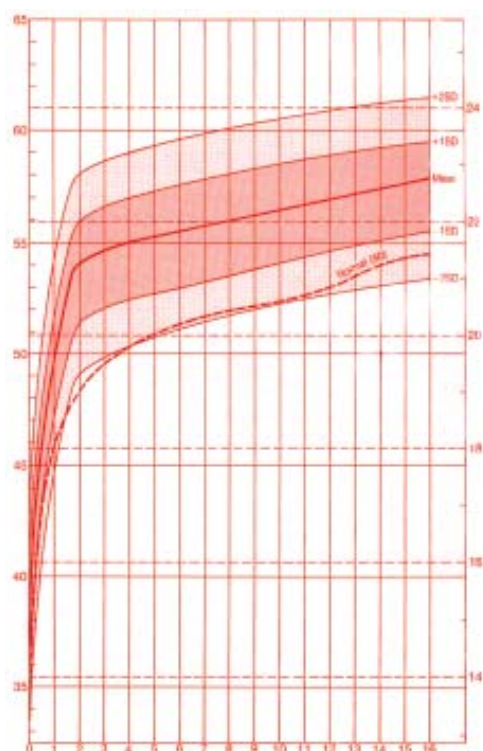


Figura 7.12: Perímetro cefálico do **sexo feminino de Acondroplasia** do nascimento até os 16 anos de idade (Horton, 1978).

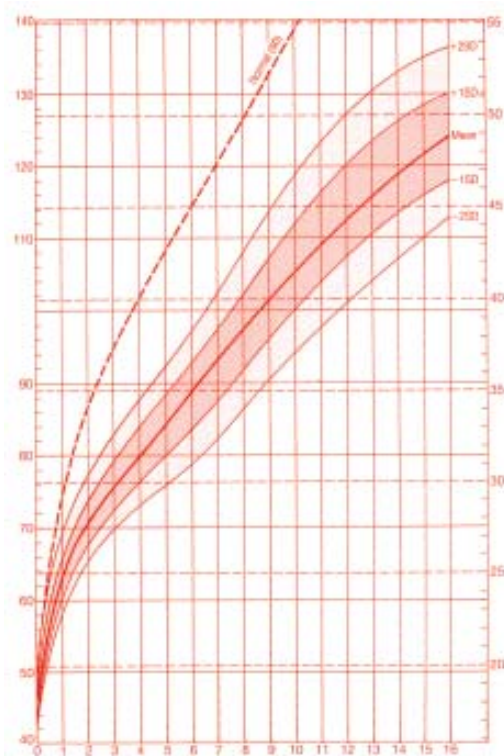


Figura 7.13: Curva padrão de estatura do sexo **feminino acondroplásico**, do nascimento aos 16 anos de idade (Horton, 1978).

Exame neurológico: Esse método consta de uma anamnese dirigida para eventuais manifestações neurológicas procurando avaliar os seguintes tópicos:

- Equilíbrio estático e dinâmico;
- Motricidade, determinando a força muscular, tônus, coordenação e reflexos superficiais e profundos; apresentando atraso do desenvolvimento motor no lactente (habitualmente apresentam sudorese abundante, principalmente no segmento craniano);
- Sensibilidade objetiva tátil, térmica e dolorosa;
- Funções neurovegetativas;
- Avaliação de pares cranianos, incluindo-se fundo de olho.

Radiologia: São analisadas as dimensões cranianas e suas relações com o maciço facial; comprimento, forma e estrutura dos ossos longos; dimensões da bacia e características das vértebras e dos pedículos com particular atenção aos desvios ou acentuação da curvatura da coluna vertebral.

Diagnóstico pré-natal:

- Viável a partir da 10^a semana por estudo biomolecular e a partir da 16^a semana por ultrassonografia morfológica fetal (*ver Capítulo 12- “Ultrassonografia no Diagnóstico das Múltiplas Malformações Fetais”*).

Tratamento:

Um medicamento que ative esse receptor – fazendo com que o fator de crescimento de cartilagem atue sobre as células – poderia corrigir a anomalia.

No entanto, o diagnóstico pré-natal pode ser obtido mais rapidamente – o que gera a questão ética.

Um dos tratamentos empregados atualmente, o “método Ilizarov”, consiste em fraturar artificialmente os ossos de braços e pernas para que a recalcificação os prolongue.

Esse sistema pode levar a um ganho de altura de 1mm por dia e, por fim, de 20 a 30cm.

Ele é condenado pela Associação de Pessoas de Baixa Estatura, devido ao sacrifício que exige – até dois anos de tratamento.

O outro tratamento conhecido, também controverso, é a utilização do hormônio de crescimento.

Caso Clínico de Acondroplasia

NOME: A.A.A. - D.N.: 03/07/95

A menor A.A.A., foi-nos encaminhada para avaliação e confirmação diagnóstica, bem como, orientação genética e evolutiva.

Veio com diagnóstico de **Acondroplasia**. Filha de casal não consanguíneo, sem histórias de precedentes de qualquer síndrome hereditário e ou heredodegenerativo. Tratando-se da Acondroplasia ser uma síndrome genética de caráter dominante, e não haver história familiar, podemos propor que a menor A.A.A., sofreu uma mutação nos seus primórdios embriológicos, mutação esta, com a possibilidade de ocorrência por volta de 0,0000001 (10^{-7}), que é o índice definido para o evento mutação no ser humano.

A prevalência da Acondroplasia é de 1 para 10.000 a 1 para 25.000, sendo que, 85% destes são mutações novas, havendo correlações na literatura com a idade paterna e a taxa de mutação, para especificamente a Acondroplasia é estimada em 0,000014.

Evolução clínica: a estatura média final esperada é 1,25m. O crânio é volumoso, com relação à estatura do paciente atingindo perímetros cefálicos entre 55 e 60cm no adulto. O desenvolvimento intelectual é habitualmente normal, podendo ocorrer comprometimento na acuidade auditiva, além de compressão da medula espinhal por hérnias dos discos intervertebrais, principalmente da coluna cervical alta (Forame Magno, C1 C2).

Com frequência, podem ocorrer comprometimentos ventilatórios por obstruções das vias respiratórias, e ou por deformidades torácicas; lombalgias podem ocorrer devido a um estreitamento do canal vertebral da região lombar para baixo, podendo provocar sintomatologia de compressão medular de caráter progressivo.

Quanto ao tratamento, deve ser sintomático, recomendamos imunização complementar, avaliações ultrassonográficas do crânio, profilaxia do ganho excessivo de peso com dieta apropriada, apoio psicológico e intervenção cirúrgica em casos de compressões neuro-ortopédicas, além de orientação de ortopedista para programa de alongamentos ósseos.

É importante um acompanhamento buco-maxilo-facial e ortodôntico nesses pacientes, pois ocorre frequentemente Prognatismo e Hipoplasia do terço médio do maxilar facial, sempre associado a uma orientação fonoaudiológica especializada.

Pode haver indicação de uma orientação fisioterápica para auxiliar a corrigir vícios de postura frequentemente encontrados nessa população.

Sugerimos um suporte psicopedagógico e de terapia ocupacional.

Diagnóstico Diferencial:

Existem algumas doenças que merecem ser citadas devido ao diagnóstico que assemelha-se ao da Acondroplasia e os indivíduos afetados, possuem cabeça e face normais e não possuem mão em tridente nem encurtamento rizomélico. Já os acondroplásicos, não apresentam alterações das orelhas, anomalias de implantação do polegar, sinfalangismo, pé torto, escoliose ou palato fendido.

● **Nanismo Diastrófico:** Nesta doença os ossos longos são encurtados e grossos com metáfises alargadas simulando Acondroplasia. Caracteristicamente apresenta um modelo de herança autossômica recessiva. A baixa estatura por encurtamento generalizado dos membros e as limitações articulares, simulando a artrogripose múltipla com sinfalangismo pode ser evidente ao nascimento, no entanto, podemos encontrar, com relativa frequência, sinais de instabilidades articulares que deverão ser diferenciados da síndrome de Larsen. Uma expressão clínica importante no Nanismo Diastrófico é a evidente alteração por componente cartilaginosa aumentado nas orelhas

externas auriculares, sendo esse dado considerado como marco desta síndrome. A estatura final pode atingir 150cm (Figura 7.14).

Figura 7.14: Lactente com comprometimento metacarpiano, metatarsiano e enrijecimento de cartilagem de orelha externa.



- **Nanismo Tanatofórico:** Provavelmente foi tomado no passado como um tipo grave de Acondroplasia devido ao encurtamento dos ossos longos, com um tronco relativamente estreito, fronte proeminente com base de crânio achatada. O diagnóstico diferencial é que nestes casos o achatamento dos corpos vertebrais é extremo. A complicação mais frequente ao nascimento é a insuficiência respiratória, devido ao tórax estreito e as costelas curtas.
- **Displasia Tricocartilaginosa:** O nanismo está presente e os adultos raramente passam de 120cm de altura. O diferencial é que a epífise e o crânio são normais, havendo comprometimento da distribuição dos folículos pilosos.
- **Distrofia Torácica de Jeune:** De etiologia autossômica recessiva, onde o marco clínico é dirigido ao hipodesenvolvimento da caixa torácica, que gera como principais consequências insuficiências ventilatórias, principalmente no período neonatal imediato. A presença de encurtamento dos membros e hipoplasia dos ilíacos muitas vezes confunde o diagnóstico com Acondroplasia. O desenvolvimento neuropsicomotor é normal, desde que não haja fator ambiental ou repercussão clínica da restrição mecânica e anatômica do tórax. Foram descritas associações com degeneração retiniana, tubulopatias e glomerulopatias, além de polidactilias nos quatro membros.
- **Disostose Metafisária:** Descrita como Condrodisplasia Metafisária de Schmid. Apresenta epífise e crânio normais com baixa estatura. Radiologicamente vemos a presença de um rosário raquítico, coxa vara e tíbias evidentemente arqueadas. O quadro clínico sugere muito a hipovitaminose D, demonstrando um tórax em forma de sino, com cintura de Harrison e articulações condroexternais protusas, lembrando o rosário raquítico e alargamento metafisário evidente nas articulações dos punhos e joelhos, sem sinais flogísticos, mas com limitações das pequenas articulações distais. A etiologia é autossômica dominante e expressividade clínica variada.

- **Nanismo Metatrófico:** As alterações radiológicas são visíveis ao nascimento. A base do crânio não é encurtada e as distâncias interpediculares da coluna lombar permanecem normais. Outro diferencial é que à medida que a criança cresce existe um alongamento dos ossos longos mais evidente que na Acondroplasia e progressiva cifoescoliose torácica. Modelo de herança autossômica recessiva.
- **Síndrome de Quelce-Salgado:** Encurtamento extremo dos membros e deformação grave dos pés e mãos com ausência de falanges médias e proximais. A doença é devido a um gene autossômico recessivo (Figuras 7.15 e 7.16), também conhecida como Síndrome de Grebe.



Figura 7.15: Importante comprometimento estatural por encurtamento, principalmente dos membros inferiores e comprometimento distal de dedos e artelhos.

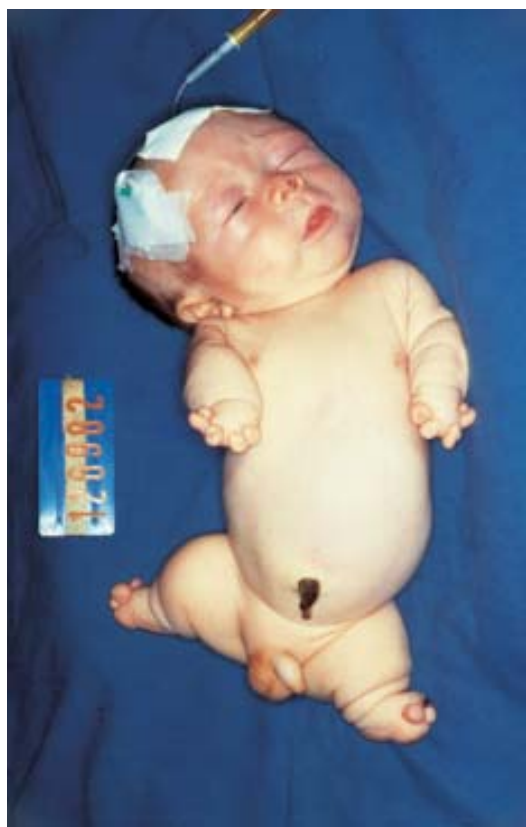


Figura 7.16: Lactente com sinais pertinentes à síndrome de Quelce-Salgado, observe o importante encurtamento dos dedos e artelhos.

- **Síndrome de Ellis-Van Creveld:** Encurtamento dos antebraços e pernas, alterações orais, genu valgo e polidactilia com displasia ungueal. Metade dos indivíduos afetados apresentam defeitos cardíacos e tórax pequeno, modelo de herança autossômica recessiva (ver Capítulo 15- “A Genética das Cardiopatias Congênitas”) (Figura 7.17).

As doenças anteriormente citadas são predominantemente de origem autossômicas recessivas e é preciso distingui-las de um caso isolado que fosse tomado como uma mutação nova de Acondroplasia.



Figura 7.17: Pré-adolescente com baixa estatura, evidenciando uma lordose e uma polidactilia com hipoplasia ungueal.



Figura 7.18: Bidas gengivo-labiais em paciente portador da síndrome de Ellis-Van Creveld

2. SÍNDROME DE FRANCESCHETTI-KLEIN (*Disostose Mandibulofacial*) -

A maioria das malformações congênitas da cabeça e pescoço tem origem em alterações que ocorrem durante a transformação dos arcos branquiais em estruturas definitivas no adulto (Figura 7.19).



Figura 7.19: Portadora de disostose faciomandibular, que provavelmente seja uma forma intermediária entre a sequência de Pierre-Robin e Franceschetti-Klein. Observe a hipoplasia malar, o coloboma palpebral e a orelha externa.

No final da 4ª semana de gravidez, formam os 4 pares de arcos branquiais separados por sulcos. O primeiro arco forma 2 processos: o mandibular que dará origem à mandíbula, martelo e bigorna da orelha média. O outro processo é o maxilar que dará origem à maxila.

O segundo arco denomina-se hioideo que dará o osso hioideo e o estribo da orelha média (*ver Capítulo 18- “Malformações Congênitas da Orelha Externa”*).

- Fenda palpebral anti-mongolóide: 89%;
- Hipoplasia facial: 81%;
- Hipoplasia mandibular: 78%;
- Coloboma de pálpebra inferior: 69%;
- Fenda palatina: 35%;
- Micrognatia e maloclusão.

Segundo alguns autores, esta síndrome seria apenas uma das manifestações mais grave da síndrome de Treacher Collins e não uma entidade independente, já que o gene apresenta uma expressividade clínica muito variada (Figuras 7.20 e 7.21).



Figura 7.20: Perfil de Franceschetti com retromicrognatia. Usando aparelho para hipoacusia condutiva. Observe a orelha externa, que serve para diagnóstico diferencial com Treacher-Collins.



Figura 7.21: Perfil de Treacher-Collins que é o principal diagnóstico diferencial com Franceschetti. Observem a diferença das orelhas, esta síndrome tem uma microotia, o que não acontece em Franceschetti.

Aspectos Gerais:

O primeiro caso foi documentado por Thompson em 1846. Na década de 1940, Franceschetti, Zwahlen e Klein publicaram numerosos casos desta afecção, à qual deram o nome de Disostose Mandibulofacial.

A denominação de síndrome do acro branquial tem sido usada para descrever um grupo heterogêneo de malformações da cabeça e pescoço caracterizadas por alterações anatômicas das estruturas derivadas dos arcos branquiais. A denominação, entretanto, engloba um grupo tão grande de síndromes que são reconhecíveis individualmente como entidades, embora possa existir muita suposição entre algumas, que de pouco adianta outra indicação senão a da parte do embrião envolvida pelas alterações.

A síndrome da Disostose Mandibulofacial compreende um grupo de defeitos da cabeça e face, defeitos esses intimamente relacionados, de padrão frequentemente hereditário ou familiar, seguindo uma forma irregular de transmissão dominante.

Embora originariamente descrita por Franceschetti & Klein como Disostose Mandibulofacial, a síndrome de Franceschetti é considerada por alguns autores como uma forma grave dessa disostose, consistindo de uma parcela das deformidades vistas na síndrome de Treacher Collins, a tríade faciomandibuloauricular e a síndrome de Franceschetti tem sido referida como a forma “incompleta” da síndrome de Treacher Collins, provavelmente dependendo de um complexo gênico muito inter-relacionado.

Aspectos Genéticos:

- A transmissão é através de um gene autossômico dominante, com penetrância de quase 100%, localizada no gene do cromossomo 5, braço longo, localização gênica **5q33.1** e expressividade clínica variada;
- Mutações novas ocorrem em 60% dos casos;
- Ocorrem malformações devido a regressão ou desenvolvimento anormal de diferentes elementos do primeiro arco branquial (ouvido externo, médio e interno, hipoplasia do osso zigomático e mandíbula e defeitos da pálpebra inferior) (Figura 7.22). Normalmente a maioria destes componentes recebem contribuição importante da crista neural. Sabe-se atualmente que as malformações são devido a uma insuficiente migração do primeiro arco de células da crista neural (*ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”*).

Figura 7.22: Portador de Franceschetti com hipoplasia de ante-helix, coloboma oculto do zigomático, fissura palpebral antimoingóloide, com coloboma de pálpebra inferior.



Aspectos Clínicos Mais Frequentes:

- Hipoacusia condutiva: Que é a principal diferença com a forma clínica mais severa chamada de Treacher Collins, com presença de pavilhões auriculares externos, necessitando de investigação audiológica (*ver Capítulo 26- “Audiologia Clínica – Como e Quando Avaliar. Achados nas Principais Síndromes Genéticas”*);
- Hipoplasia malar: Com presença ou ausência de fenda do osso zigomático, coloboma zigomático oculto: 81%;
- Hipoplasia mandibular – retrognatia: 78%;
- Coloboma de pálpebra inferior: 69%;
- Ausência parcial ou completa de cílios nas pálpebras inferiores: 53%;
- Malformações dos pavilhões auriculares (hipoplasia de ante-helix) (*ver Capítulo 18- “Malformações Congênitas da Orelha Externa”*): 36%;
- Semblante de “peixe” ou “passarinho”;
- Capacidade mental conservada. Os comprometimentos, quando expressos, são de origem exclusivamente ambientais;
- Posição antimongolóide das fendas palpebrais: 89%;
- Atresia do conduto auditivo externo: 40%;
- Hipoacusia: 28%.

Manifestações Orais:

Os dentes superiores geralmente não são afetados e comumente estão presentes por volta da sexta semana do desenvolvimento embrionário. Isso evidencia o retardo da diferenciação em sua vida fetal.

- Hipoplasia dos malares: 81%;
- Palato ogival;
- Fissura palatina: 32%;
- Incompetência funcional de palato mole;
- Maloclusão;
- Maloclusão dentária;
- Hipoplasia dentária;
- Apinhamento dental;
- Mordida aberta;
- Macrostomia, como consequência da falta de fusão dos processos maxilar e mandibular, pode ser uni ou bilateral;
- Microstomia, como consequência de um pequeno desenvolvimento do maxilar e à frequência do palato alto;
- Micrognatismo: 78%;
- Agenesia da parótida;
- Fístulas cegas entre as comissuras labiais;
- Retrognatismo;
- Macrodonia;
- Ausência do ângulo da mandíbula, ou o mesmo pode ser mais obtuso;
- Processos coronóides e condilares são achatados ou mesmo aplásicos;
- Hipoplasia da faringe;
- Dentes superiores geralmente afetados;
- Possível lábio fissurado;
- Dentição anormalmente erupcionada.

Diagnóstico pré-natal passou a ser muito facilitado pelo advento da ultrassonografia morfológica fetal tridimensional.

Tratamento:

Dirigido a hipoacusia com adequação de equipamentos de transmissão sonora para o problema condutivo, que tem sido apontado como responsável pelas limitações de aprendizado. Devendo este equipamento ser proposto o mais cedo possível.

Quanto à correção *plástica* (ver Capítulo 16- “Fissuras Congênitas da Face e do Crânio”) há uma evidente indicação, no entanto, como devem ser respeitados os adequados momentos destas intervenções, é obrigatório um oportuno envolvimento com profissionais da saúde mental, por não serem infrequentes as intervenções sociais, principalmente escolares, de caráter pejorativo e ou marginalizantes pelo próprio aspecto fotográfico da imagem do portador da síndrome de Franceschetti.

São Manifestações Pouco Frequentes:

- Hipoplasia da faringe;
- Coloboma da pálpebra superior;
- Microftalmia;
- Macrostomia;
- Atresia das coanas;
- Fistulas em fundo de saco e apêndices cutâneos entre o pavilhão auricular e a comissura labial;
- Cardiopatia congênita;
- Criptorquidia.

Características Embriológicas:

- Primeiro arco branquial:

Esse arco mandibular consiste de dois processos: o maxilar, dorsal, que prolonga-se anteriormente por baixo da região ocular e o processo mandibular, ventral, com a cartilagem de Meckel. Mais tarde, a parte cartilaginosa é substituída por osso (pequena porção da mandíbula e, principalmente, martelo e bigorna no extremo dorsal).

A mandíbula é de ossificação direta, intramembranosa em quase toda a sua totalidade. Entre ela e os ossículos, a cartilagem de Meckel é substituída pelos ligamentos: esfenomandibular e anterior do martelo.

Os músculos derivados do arco mandibular são os da mastigação (temporal, masseter epterigóideos), o ventre anterior do digástrico, o tensor do tímpano e o tensor palatino.

Os músculos de cada arco branquial tem inervação por nervo do próprio arco; neste caso, o ramo mandibular do nervo trigêmeo. Os músculos de cada arco nem sempre se fixam a componentes ósseos ou cartilagíneos de seu próprio arco; alguns migram para a circunjacência, mas sua derivação pode ser identificada pela inervação própria do seu arco de origem.

Além de inervar a musculatura do primeiro arco, o ramo mandibular do trigêmeo é também responsável pela sensibilidade da pele que recobre a mandíbula e também da mucosa lingual nos seus dois terços anteriores.

Desenvolvimento da face:

No início da quarta semana, os cinco primórdios faciais estão presentes em torno do estomódio: a eminência frontonasal, situada cranialmente ao estomódio, oriunda do mesênquima da região ventral do cérebro anterior; os dois processos maxilares do primeiro arco, que constituem os lados do estomódio; e os dois processos mandibulares, também do primeiro arco, que formam o limite caudal do estomódio.

O desenvolvimento da face ocorre entre a quinta e a oitava semana. Durante o período fetal desenvolvem-se as proporções faciais. Os processos mandibulares fundem-se durante a quarta semana e localizam-se lateralmente no processo frontonasal. A seguir, os placóides nasais situam-se em depressões denominadas fossetas nasais, devido ao aparecimento dos processos nasais medianos e laterais. Os processos maxilares crescem, aproximam-se dos processos nasais medianos e delimitam-se destes pelos sulcos nasolacrimais (*ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”*).

Pelo final da quinta semana inicia-se a formação do ouvido externo. Durante a sexta e sétima semanas, os processos nasais fundem-se entre si com os processos maxilares. Pela fusão dos processos nasais medianos tem-se o segmento intermaxilar, que dá origem à porção média do lábio superior, chamada *filtrum*, à porção pré-maxilar da maxila e sua gengiva e ao palato primário.

O mesênquima do segundo arco penetra nos lábios primitivos e bochechas e dá origem aos músculos da expressão facial, que são inervados pelo nervo facial. Os músculos da mastigação originam-se do mesênquima do primeiro arco e são inervados pelo nervo trigêmeo e seus ramos.

Pelo espessamento da ectoderme, forma-se a lâmina labiogengival, que formará os lábios e a gengiva. Pela degeneração de parte desta lâmina, forma-se o sulco labiogengival ou labial, entre os lábios e a gengiva. Uma pequena porção da lâmina persiste na região anterior, formando o freio que prende cada lábio à gengiva, simulando uma pequena brida, que pode ser múltipla.

Os processos mandibulares dão origem ao lábio inferior, ao queixo e às regiões inferiores da bochecha. Os processos maxilares formam as porções laterais do lábio superior, a maior parte da maxila, o palato secundário e as regiões superiores da bochecha. A eminência frontonasal forma a testa, o dorso, a base e a ponta do nariz. As asas do nariz são formadas pelos processos nasais laterais.

- Síndrome do primeiro arco:

Consiste em várias malformações devidas à regressão ou desenvolvimento anormal de diferentes elementos do primeiro arco branquial. Na síndrome de Franceschetti (disostose mandibulofacial), ocorrem malformações dos ouvidos externo, médio e interno, hipoplasia do osso zigomático e mandíbula, e defeitos da pálpebra inferior. Como normalmente a maioria destes componentes recebem contribuição importante da crista neural, acredita-se hoje que as malformações sejam devidas a uma insuficiente migração do primeiro arco de células da crista neural.

Relato de um caso clínico:

Diante do paciente portador de malformações múltiplas, apresentado no Hospital Infantil Darcy Vargas (Figura 7.23), foi adotada uma conduta baseada em suas alterações morfológicas e constituída por duas partes básicas:

Anamnese

A história familiar do paciente revelou um dos antecedentes paternos com síndrome de Down e um dos parentes maternos com comprometimento intelectual de procedência desconhecida; a gestação do paciente ocorreu três anos após a interrupção do uso de anticoncepcionais pela mãe, que já havia concebido indivíduos normais em suas três gestações anteriores; durante o período gestacional não houve uso de medicamentos e não ocorreu exposição a radiações e/ou agentes infecciosos; o paciente apresenta comunicação verbal debilitada e retardo do crescimento; no entanto, sua inteligência e reflexos motores são normais.



Figura 7.23: Paciente portador de disostose mandibulofacial.

Anomalias morfológicas apresentadas pelo paciente:

Fenda palpebral antimongolóide; hipoplasia da região malar, com ausência de fenda do osso zigomático; hipoplasia da mandíbula; coloboma da pálpebra inferior; ausência completa de cílios nas pálpebras inferiores; malformação das orelhas externas e retromicrognatia.

- Características radiográficas:

Os corpos dos ossos malares tendem a mostrar deficiência macroscópica e simétrica de desenvolvimento. Pode haver hipoplasia dos ossos malares, com falta de fusão dos arcos zigomáticos, caracterizando o coloboma destes, bem como a ausência dos ossos palatinos. A fenda palatina pode ser visível nas tomadas radiográficas por ser submucosa e, geralmente, há hipoplasia da mandíbula e dos seios paranasais. Os ossículos auditivos estão frequentemente comprometidos (a cóclea e o aparelho vestibular podem apresentar-se hipoplásicos).

- Evolução:

Esses pacientes podem apresentar dificuldades respiratórias nos primeiros meses de vida, causadas pela exiguidade das vias aéreas. A intubação endotraqueal costuma ser dificultada pela hipoplasia laringotraqueal.

A grande maioria destes pacientes apresenta inteligência normal, de modo que o diagnóstico precoce da hipoacusia e o tratamento da mesma pela cirurgia ou através de aparelhos de audição, quando possível, revelam-se de grande importância para o desenvolvimento da criança.

- Etiologia:

Transmissão autossômica dominante. Constatou-se maior porcentagem de filhos afetados entre os descendentes de mães afetadas, assim como o predomínio de filhos normais entre os descendentes de pais afetados. A expressão varia dentro de amplos limites, embora sendo relativamente uniforme nos filhos de um mesmo casal.

O fato de os dentes superiores geralmente não serem afetados e comumente estarem presentes por volta da sexta semana de vida é evidência adicional do atraso ou parada da diferenciação no segundo mês de vida fetal ou depois. O primeiro arco do mesoderma visceral também avança secundariamente e, para formar a mandíbula (cartilagem de Meckel), o atraso ocorre novamente nas mesmas bases.

- Tratamento e prognóstico:

Essa condição tem como tratamento a correção do fenótipo através de cirurgias plásticas. O prognóstico é bom, com a maioria dos pacientes tendo vida normal, mas apresentando conflitos de ordem social e cultural (fatores psicogênicos).

A grande variabilidade da expressão desse gene, responsável pelas diferenças em relação ao quadro clínico, levou a interpretações errôneas em alguns casos, os quais foram descritos como entidades diferentes.

3. SÍNDROME DE TREACHER COLLINS

(Disostose Facie-Aurículo-Mandibular)

Aspectos Genéticos:

A transmissão é através de um gene autossômico dominante, com penetrância de quase 100%, localizada no gene do cromossomo 5, braço longo, localização gênica: **5q 32** e expressividade pouco variável.

Aspectos Clínicos Mais Frequentes:

- Hipoplasia malar, com presença ou ausência de fenda do osso zigomático;
- Hipoplasia mandibular;
- Coloboma de pálpebra inferior;
- Ausência parcial ou completa de cílios nas pálpebras inferiores;
- Microtia – principal diferença entre a forma Treacher Collins e Franceschetti - malformações dos pavilhões auriculares;
- **Surdez de condução** (ver Capítulo 26- “Audiologia Clínica – Como e quando avaliar. Achados nas Principais Síndromes Genéticas”);
- Semblante de “peixe” ou “passarinho”;
- Capacidade mental conservada;
- Posição antimongolóide das fendas palpebrais.

O coloboma zigomático oculto dá uma característica clássica junto à microtia e o coloboma palpebral com fissura antimongolóide, que praticamente permite a qualquer indivíduo a definição desta síndrome. É necessária a palpação do zigomático para caracterizar seu coloboma ou de forma mais cara e sofisticada (Figuras 7.24 e 7.25). Este dado é bem evidenciado na tomografia dos ossos da face com montagem tridimensional.



Figura 7.24 (acima): Dois portadores de Treacher Collins. Observe os pavilhões auriculares com microtia (muito comprometidos) e evidente hipoplasia do zigomático com coloboma do mesmo, notado à palpação.



Figura 7.25 (dir.): Fissura palpebral antimongolóide, coloboma palpebral e comprometimento do maciço facial inferior

Manifestações Orais:

- Palato ogival;
- Fissura palatina;
- Incompetência funcional de palato mole;
- Maloclusão;
- Hipoplasia dentária;
- Apinhamento dental;
- Mordida aberta;
- Macrostomia, como consequência da falta de fusão dos processos maxilar e mandibular, pode ser uni ou bilateral;
- Microstomia, como consequência de um pequeno desenvolvimento do maxilar e à frequência do palato alto;
- Micrognatismo;
- Agenesia da parótida;
- Fístulas cegas entre as comissuras labiais;
- Retrognatismo;
- Macrodonia;
- Ausência do ângulo da mandíbula ou é mais obtuso;
- Processos coronóides e condilares são achatados ou mesmo aplásicos;
- Hipoplasia da faringe;
- Dentes superiores geralmente afetados;
- Possível lábio leporino;
- Dentição anormal.

Diagnóstico Pré-natal:

Da mesma forma que na forma clínica anterior (Franceschetti) uma adequada investigação com profissional capacitado e equipamento de ponta (ultrassom tridimensional) permite a certeza do diagnóstico a partir da 16^a - 18^a semana.

Tratamento:

Similar a Franceschetti. Muitos familiares deixam os cabelos de seus filhos crescerem para “cobrir” a microtia, cujo aspecto estético nestes casos é mais comprometido do que no de Franceschetti, devendo a equipe multiprofissional envolver-se no objetivo de minimizar, o mais rapidamente possível, pelo menos a anatomia dos pavilhões auriculares.

4. NEUROFIBROMATOSE - NF1 (Doença de Von Recklinghausen) -**Aspectos Genéticos:**

Em 1990, Clement e colaboradores usando métodos clássicos de análise de segregação obtiveram uma estimativa proporcional de que os casos esporádicos de Neurofibromatose, do tipo NF1, definidos como estimativas de mutação, eram da ordem de 650 mil gametas por geração. Como as formas de Neurofibromatoses são variadas, tentou-se definir alterações estruturais cromossômicas, havendo descrições de monossomias do cromossomo 22 ou 22 em anel, no entanto também houve descrições de translocação balanceada entre o cromossomo 17 e 22, sendo de quebra do cromossomo 17, **17q112**. Não há evidências de heterogeneidade. A sequência do DNA já foi localizada, sendo esta uma área muito grande próxima do centrômero do cromossomo

17, aproximadamente 10 megabases (NF1).

- Doença hereditária associada a massa neurogênica hamartoma, manchas na pele tipo “café-com-leite” e comprometimento mental; desenvolvimento anormal dos tecidos nervosos (medula espinhal e cérebro);
- 50% dos casos ocorrem devido à recorrência da herança dominante e os 50% restantes devido a mutações novas;
- Possui penetrância elevada e expressividade variável.

Observação: Neurofibromas subcutâneos e plexiformes assemelham-se à pequenos lipomas subcutâneos ao longo do trajeto dos nervos.

Em 1986 Zehavi e colaboradores encontram nódulos de LISCH em 73% dos pacientes avaliados. Durante a década de 60 e 70 vários autores descreveram envolvimento de múltiplos sistemas (hipertensão por estenose de artéria renal, hipertrofia clitoriana, neurofibromas mediastinais, envolvendo o coração, além de carótidas e outras artérias, inclusive observando síndromes vaso oclusivo compatíveis com Moya-Moya, bem como tumores do sistema acústico, sistema nervoso central, hipotalâmicos e ossos). Crowe e colaboradores, revendo seus casos de 168 pacientes, encontraram 6 com lesões malignizantes cutâneas. Em 1983 Wynne-Davis sugeriu que o risco de malignização em Neurofibromatose estivesse por volta de 2% e que a partir dos 22 anos de idade este risco atinge seu máximo que é de 4,2%. As descrições de casos multiplicaram-se no começo da década de 80, dando nítida expectativa de que a Neurofibromatose poderia apresentar-se de várias formas, isto é, com uma expressividade clínica variável, mas sempre acompanhada de manchas cutâneas. Ficou evidente em 1988, em uma conferência internacional, que haveriam vários tipos de Neurofibromatose e que o critério diagnóstico para NF1 seria, dois ou mais dos achados a seguir, a partir da idade puberal. Seis ou mais manchas café-com-leite aumentando seu diâmetro (diâmetro mínimo de 15mm), dois ou mais neurofibromas, glioma óptico, dois ou mais nódulos de LISCH (hamartomas de íris bem visualizados com lâmpada de fenda), pseudo artrose e espessamento de esfenóide (Figura 7.26).



Figura 7.26: Aspecto da íris de portador de neurofibromatose, evidenciando os hamartomas definidos como nódulos de LISCH.

Aspectos Clínicos mais frequentes:

- Manchas cutâneas café-com-leite: aparecem na primeira e segunda infância como lesões semelhantes a sardas ou pintas, mais frequente na etnia negra. Para um correto diagnóstico desta síndrome, sugere-se observação do tamanho da lesão, ou seja, se for de 1,0 cm² ou mais e o número de lesões presentes na pele for igual ou maior que seis lesões terão a doença. Quanto maior o número de lesões e mais cedo elas aparecerem, mais cuidadoso deverá ser o diagnóstico clínico definitivo (Figura 7.27);
- Alterações esqueléticas: distúrbios de crescimento; defeitos ósseos, erosivos e outros; hemorragia subperiostal;
- Tumores subcutâneos ao longo dos nervos;
- Complicações neurológicas;
- Precocidade sexual;
- Acromegalia;
- Comprometimento intelectual: 10%;
- Malignização: 10%;
- Cefaléia;
- Amaurose (cegueira);
- Disacusia (distúrbios audiológicos).

Observação: São diagnósticos diferenciais da síndrome:

- Fibromas múltiplos não calcificados em associação a manchas de pele café-com-leite (síndrome de Jaffe-Campanacci);
- Fibromatose congênita, múltipla e generalizada;
- Lipomatose macrodistrófica.



Figura 7.27: NF1- Um adolescente com manchas *café au lait* em número maior que 6 com área maior que 1 cm² cada. História familiar da mesma expressão em pai e duas irmãs, todos assintomáticos.

Os tumores são neurofibromas, isto é, provenientes do tecido conjuntivo da bainha do nervos. Embora possa ser encontrado em várias áreas da boca, a localização mais frequente é na língua. Apresenta-se clinicamente como um crescimento nodular de superfície lisa e consistência mais ou menos elástica. O exame microscópico mostra a presença de células com núcleos alongados, dispostos em remoinho. Dói pouco, mas provoca paralisias. O tratamento é a excisão cirúrgica.

Manifestações Orais:

Lesões presentes na cavidade oral envolvem:

- Palato;
- Gengiva;
- Mucosa jugal;
- Soalho da boca;
- Mucosa labial;
- Esta síndrome envolve o ectoderma, que dá origem à pele, à membrana mucosa da cavidade bucal e ao sistema nervoso central (SNC);
- As lesões bucais tem coloração semelhante a mucosa adjacente, porém ocasionalmente são mais pálidas;
- A remoção cirúrgica das lesões bucais devem sempre ser feita, pois são radio-resistentes mesmo apesar da rara possibilidade de transformação maligna;
- Podem ocorrer alterações no padrão de erupção dental, reabsorções radiculares irregulares e porosidade dental.

Neurofibromatose Baseada em Evidência

- Discussão de Caso Clínico -

NOME: D.D.D. - D.N.:22/10/93

Avaliamos a menor D.D.D., que apresenta um heredograma sem antecedentes compatíveis com a principal hipótese diagnóstica, que já havia sido questionada, pelo seu pediatra. Foi tentada uma revisão dos antecedentes familiares em quatro gerações, nas quais não houve possibilidade de sequer caracterizar expressões fugazes de componente genético comprometido.

A manifestação expressiva por D.D.D., limita-se às lesões de pele, manchas “café-au-lait”, em número maior do que seis, distribuídas pelo corpo aleatoriamente, no entanto mais evidente na porção média distal. Não encontramos tumores cutâneos (fibromas) nem evidências de escolioses ou pseudo-artrose de tibia, seu exame neurológico foi normal e aparentemente sua acuidade visual e auditiva não estavam comprometidas. Fizemos uma triagem ecocardiográfica e ultrassonográfica abdominal, ambas normais (sem alteração da anatomia das vísceras ecograficamente detectáveis).

*O quadro é compatível com o diagnóstico de **Neurofibromatose** do tipo I (doença de VON RECKLINHAUSEN, NF1) descrita em 1882. Somente em 1956 Crowe e colaboradores sugeriram que a presença de no mínimo 6 lesões hiperocrômicas achacolatadas com cada uma apresentando mais de um e meio centímetros de diâmetro determinariam o diagnóstico de **Neurofibromatose**, o mesmo autor em 1964 salienta a presença de lesões axilares e ósseas.*

*Como existem condições de realizar o estudo desta sequência complexa de DNA, sugerimos aos genitores a realização deste (através de estudos comparativos de linkage com controle populacional, visto não haver outro filho), nossos dados nos levam a definir que D.D.D. é portador de **NF1** e que deverá ser investigado através de diagnósticos por imagem (tomografia e ultrassom), exames especializados **audiométricos** e **ópticos**, bem como **exame citogenético de alta resolução** na tentativa de caracterizar uma eventual microtranslocação ou alteração estrutural que certamente poderá ser identificada por métodos moleculares tipo “FISH”.*

A expressão clínica mais severa é caracterizada por presença de tumores tipo NF2 (Figuras 7.28 e 7.29), cujo modelo é o Chang Chin-tsui, 80 anos, conhecido em Taiwan como “homem-elefante”, que vive em sua casa, de onde não sai há 69 anos, na cidade de Lukang (centro). Os médicos acham que Chang sofre de um raro tumor neurológico. O diagnóstico diferencial mais importante deste raro modelo (NF2) é a síndrome de Proteus.



Figura 7.28: NF2 – Dorso de portador de Neurofibromatose com pequenos neurofibromas e múltiplas manchas “café-com-leite”.



Figura 7.29: NF2 – Adulta jovem com Neurofibromatose do tipo 2 (manchas hiperpigmentadas com neurofibromas).

5. ACROCEFALOSSINDACTILIA:

· Tipo I: SÍNDROME DE APERT:

Esta é uma das formas de maior expressão clínica do fechamento prematuro das suturas cranianas, especialmente da coronal, acarretando uma clássica redução da distância anteroposterior do crânio (braquicefalia) (Figura 7.30), com pseudoexoftalmo pela hipoplasia orbital; hipertelorismo; “flat-face”; fronte proeminente; fissura palpebral com obliquidade para baixo (do tipo mongolóide); nariz pequeno com discreta hipoplasia das asas nasais; importante hipoplasia maxilar, acarretando sinusopatias de repetição; palato estreito e alto, úvula bífida que pode ou não associar-se a fissura palatal; retrognatia; hipertrofia gengival; má implantação dentária com importante vício de rotação; a maxila hipoplásica gera consequências odontológicas, tanto de erupção quanto de posição, o que habitualmente dificulta a higiene bucal gerando consequências de múltiplos abscessos dentários e gengivites de repetição, além de evidentes cáries (Figura 7.31).

A cranio-sinostose não corrigida é a principal causa do comprometimento intelectual dos portadores desta síndrome (Figuras 7.32, 7.33(a/b), 7.34, 7.35 e 7.36).



Figura 7.30: Perfil caracterizando a braquicefalia da síndrome de Apert.



Figuras 7.32: Perfil de paciente com síndrome de Apert, caracterizando a braquicefalia com "flat-face" (face achatada).



Figura 7.31: Síndrome de Apert com polissindactilia em membros superiores.



Figuras 7.33 a/b: Paciente com síndrome de Apert em tratamento para correção da craniosinostose, fazendo uso de expansores metálicos de regulação externa.

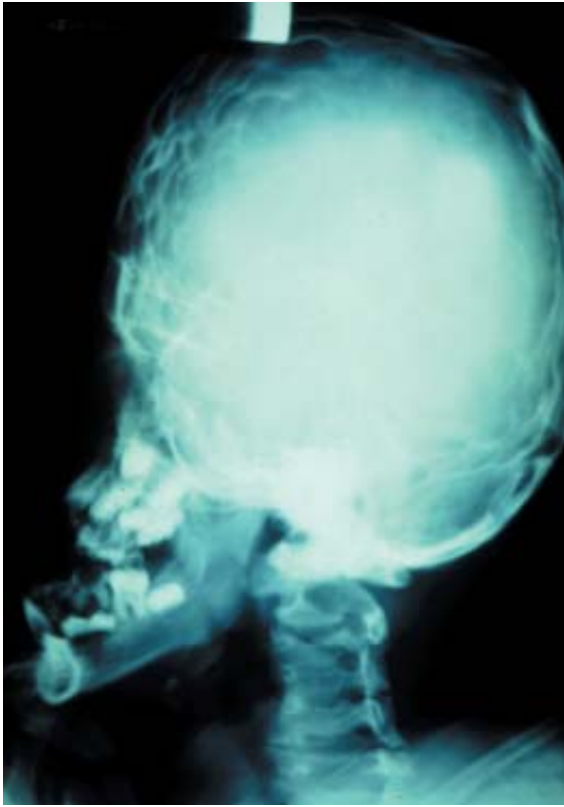


Figura 7.34: Raio X de crânio da síndrome de Apert demonstrando um importante prognatismo, impressões digitiformes em todo o crânio braquicéfalo, que caracterizam sinais sugestivos de hipertensão endocraniana devido à craniosinostose prematura).



Figura 7.35: Raio X das mãos de um portador da síndrome de Apert, caracterizando a desorganização sinpolidactilia;



Figura 7.36: Mãos de um portador da síndrome de Apert, evidenciando a severidade do comprometimento distal dos MMS por grave sindactilia.

A outra principal característica, determinada inclusive pela nomenclatura do grupo de patologias das acrocefalossindactilias, está em uma das formas mais severas da polissindactilia dos membros superiores e inferiores, caracterizada pela fusão desorganizada congênita de todos os dedos das mãos e dos pés (Figuras 7.37 e 7.38). A falta de envolvimento prematuro de uma equipe multiprofissional na correção das deformidades, tanto dos membros quanto craniofaciais, faz com que estes pacientes sofram marginalizações que limitam sua sociabilização reduzindo as oportunidades, inclusive de aprendizado escolar. A hiperostose pode ocorrer a nível de ossículos da orelha média, com consequências da hipoacusia que, evidentemente, repercute no aprendizado (**ver Capítulo 26 - “Audiologia Clínica – Como e Quando Avaliar. Achados nas Principais Síndromes Genéticas”**).



Figura 7.37: Raio-X de polissindactilia das mãos na síndrome de Apert.



Figura 7.38: Aspecto do fenótipo da síndrome de Apert, onde observa-se polissindactilia em mãos e pés.

Vários outros sistemas devem ser investigados, pois ao que tudo indica o pleiotropismo é um marco desta síndrome.

O tratamento deve ser vinculado à cirurgia plástica craniofacial e também das mãos e dos pés (*ver Capítulo 16 - “Fissuras Congênitas da Face e do Crânio” e Capítulo 20 - “Malformações das Mãos e Pés”*), como também do adequado tratamento ortodôntico.

Aspectos Genéticos:

- Causado por substituições específicas envolvendo aminoácidos adjacentes (Ser 252 Trp ou Pro 253 Arg) na ligação entre a segunda e terceira alça de imunoglobulina de domínio do receptor do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR2) (*ver Capítulo 3 - “Anamnese, Exame Clínico Dirigido e Parâmetros Antropométricos dos Desvios Fenotípicos*);
- Patologia de herança autossômica dominante, sendo a grande maioria dos casos devida a mutações novas. O risco de recorrência para pais normais é praticamente desprezível. Já o risco para filhos de indivíduos afetados é de 50%.

Aspectos Clínicos mais frequentes:

- Polissindactilia de pés e mãos;
- Fenda palpebral anti-mongolóide;
- Pseudoexoftalmia por hipoplasia dos ossos orbitais;
- Hipertelorismo;
- Braquicefalia: distância antero-posterior menor que latero-lateral, isto é fronto occipital menor que biparietal;
- Ossificação precoce das suturas: craneosinostose;
- Face achatada;
- Estrabismo.

Manifestações Orais:

- Microdontia;
- Micrognatia/Prognatia;
- Retardo na erupção dos dentes;
- Palato muito ogival;
- Respiração bucal;
- Apinhamento dos dentes superiores;
- Alto índice de cárie;
- Maxila hipoplásica;
- Protuberâncias laterais no palato;
- Arco dental da maxila em forma de V (facilitando uma mordida cruzada lateral);
- Oclusão prematura dos dentes molares (causando mordida anterior aberta);
- Gengiva espessa;
- Dentes supranumerários;
- Comprometimento da oclusão;
- Redução no volume da cavidade oral (devido a uma pressão exercida pela obstrução da nasofaringe no palato mole);
- Deformidades dentais e alveolares;
- Lábios: forma de arco cruzado no arco superior ou em forma trapezoidal nos dois lábios. Os lábios podem ou não fechar-se totalmente;
- Higiene oral deficiente devido aos portadores possuírem deficiências nas mãos e pouca mobilidade nos braços.

6. SÍNDROME DE MARFAN:

Aspectos Genéticos:

- Localização gênica: 15q21.1;
- Gene com penetrância incompleta (indivíduos portadores do gene dominante que podem eventualmente não expressá-lo);
- Em condições normais, este gene induz à produção de uma proteína chamada fibrilina, importante para formação das fibras elásticas encontradas no tecido conectivo, que parecem contribuir para a força e elasticidade deste. Aparentemente, os portadores desta síndrome têm fibrilina escassa e defeituosa, sendo que os tecidos esticam-se devido a sua incapacidade para resistir à distensão normal. Portanto, é o gene fibrilina-1 responsável pelo fenótipo da síndrome de Marfan;
- Também podem ocorrer através de mutações - modificação do material genético relacionado ao cromossomo 15;
- Disfunção hereditária dos tecidos conectivos (material que sustenta os tecidos das juntas do organismo, afetando várias estruturas do corpo humano: esqueleto, vasos sanguíneos, pulmões, coração, olhos, ligamentos, membrana fibrosa que recobre o cérebro e a coluna vertebral).

Aspectos Clínicos Mais Frequentes:

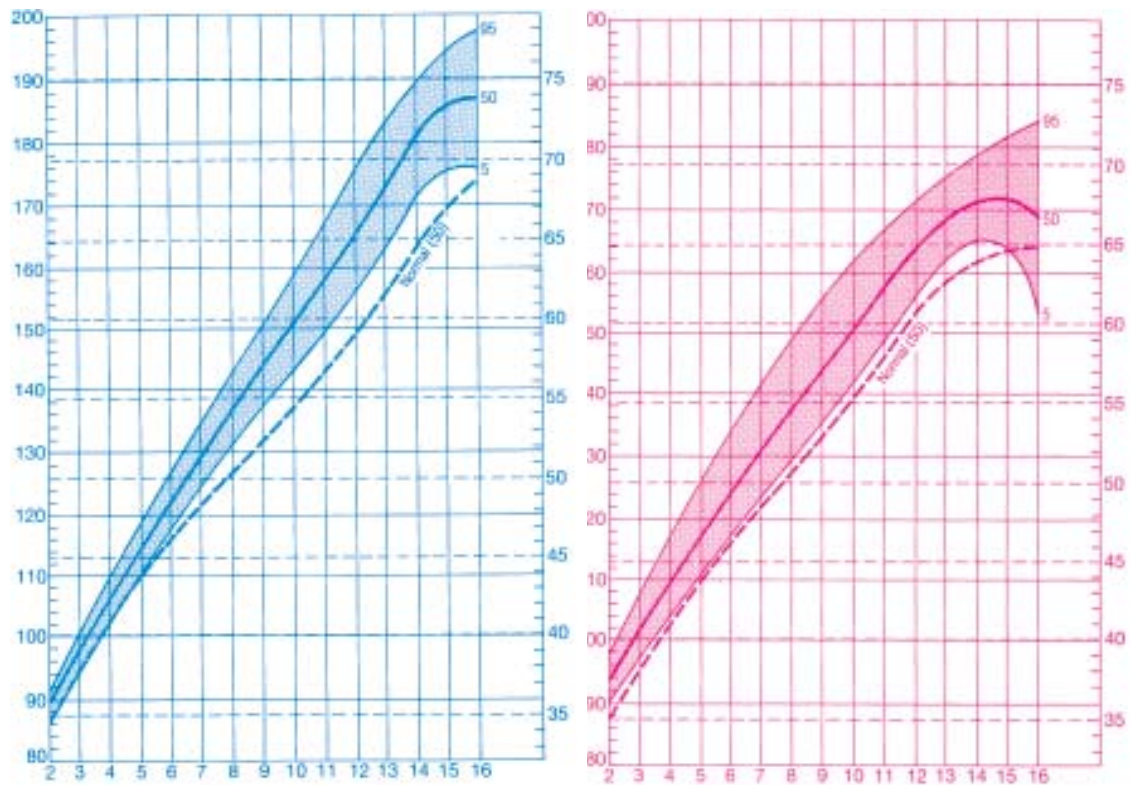
- Malformações ósseas: membros alongados e aracnodactilia gerando o fenótipo clássico do indivíduo longilíneo definido como “marfanóide” (Figuras 7.39 e 7.40);
- Cardiopatia: coartação da artéria aorta com consequências vaso-pressivas (*ver Capítulo 15 - “A Genética das Cardiopatias Congênitas”*);
- Membros longos e crescimento desproporcional (Figuras 7.41 a/b);
- Anomalia dos olhos caracterizada pela ectopia de cristalino, expressada pela subluxação que é do tipo temporo-apical (Figura 7.42);
- Face alongada e estreita;
- Articulações frouxas (dotadas de extrema mobilidade);
- Lordose torácica;
- Escoliose;
- Fragilidade nos ligamentos;
- Lesões nas articulações.



Figura 7.39: Adolescente longilíneo com coartação da aorta e aracnodactilia, portador da síndrome de Marfan.



Figura 7.40: Aracnodactilia de membros superiores e inferiores em paciente portador da síndrome de Marfan.



Figuras 7.41 a/b: a) Curva antropométrica de estatura em portadores da síndrome de Marfan do sexo masculino, dos 2 aos 16 anos de idade (PYERITZ, 1985); b) Curva antropométrica de estatura em portadores da síndrome de Marfan do sexo feminino, dos 2 aos 16 anos de idade (PYERITZ, 1985).



Figura 7.42: Olho de portador da síndrome de Marfan com ectopia temporal do cristalino (Setas).



Figura 7.43: Lactente com síndrome de Marfan, onde observa-se uma importante aracnodactilia.

Manifestações Orais:

- Prognatismo;
- Palato ogival e estreito;
- Apinhamento dos dentes;
- Instabilidade da ATM;
- Arcada relativamente pequena;
- Maloclusão;
- Fácil extração e queda dos dentes;
- Erupção tardia;
- Aproximação das arcadas dentárias;
- Alta incidência de cáries;
- Dentes frágeis, propícios a erosões;
- Falta de espaço para erupção de permanentes;
- Alterações estruturais em dentes permanentes;
- Estria araforme em incisivos centrais superiores;
- Atrofia de cúspides dos molares;
- Incisivos salientes;
- Maxila e mandíbula frequentemente atingidos por raquitismo.

Explicação dos problemas relacionados com as características orofaciais:

1. O desenvolvimento da mandíbula e maxila são lentos, sendo frequentemente atingidos pela hipovitaminose D e suas deformações aparecem tardiamente, em geral após dois anos com todo o perfil clínico pertinente a associação desta hipovitaminose, que é característica de situações onde há um crescimento importante sem o complemento adequado da referida vitamina.
2. A dentição decidua e permanente é frequentemente alterada. Os incisivos centrais inferiores em sua cronologia normal erupcionam por volta do 7º mês, porém na presença da hipovitaminose D só erupcionarão por volta do 10º/12º mês ou até mais tarde. Os molares podem erupcionar antes dos incisivos laterais ou mesmo dos centrais, que são frequentemente hipoplásicos, tendo precocemente a presença de cáries. O espaço para a erupção dos permanentes é insuficiente para o correto posicionamento dos dentes, isto é devido à retração da maxila e mandíbula por serem estreitos demais e possuírem uma articulação defeituosa. Alterações nos germes dentários permanentes podem ocorrer devido a hipovitaminose D, havendo erosões e consequente perda de substâncias do esmalte com lesão subjacente de dentina. Essas erosões dão aspecto poroso ao dente.

O diagnóstico precoce é importante no sentido da prevenção das lesões vasculares, principalmente no que concerne ao risco da patologia correlacionada com a artéria aorta. Frequentemente o paciente só se dará conta de que tem a doença quando a aorta estará prestes a se romper, ou pelas dores articulares que surgem aos esforços mínimos. O gene sequenciado da fibrilina determina o principal componente protéico da uma membrana que envolve os ossos e está presente nos vasos sanguíneos. Se há uma mutação desse gene, a produção da fibrilina torna-se deficiente e pode

enfraquecer a artéria. A fibrilina também contribui para o controle do crescimento ósseo e é também encontrada em outros tecidos, como na musculatura do olho humano e, conseqüentemente, além da ectopia do cristalino, é responsável por vícios de refração e descolamentos de retina que pode ser, ocasionalmente, uma emergência que induz a investigação deste diagnóstico.

Para chegar à descrição da doença, buscou-se o que havia de comum entre coração, olho e ossos, as três principais partes do corpo afetadas pela síndrome. Em 1986 os bioquímicos conseguiram isolar a fibrilina.

- SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS -

A síndrome de Ehlers-Danlos tem sido descrita com mais de dez subtipos dos quais, a grande maioria, é representado por modelos autossômicos dominantes.

A do Tipo I tem uma incidência de 1/20.000, enquanto que a do Tipo IV ocorrem em 1/1.000.000, sendo esta última também autossômica dominante, mas com uma frequência de mutações novas em 50% dos casos. As formas recessivas são a Tipo II subtipo B, Tipo VI, Tipo VII subtipo C e Tipo X, enquanto que o Tipo V e Tipo IX são definidas como ligadas ao sexo. Portanto, pela maior expressividade desta síndrome tratar-se de herança autossômica dominante, este será o nosso modelo clínico (Figuras 7.45 e 7.46).



Figura 7.45: Adolescente com síndrome de Ehlers-Danlos, onde conseguimos observar que seu corpo consegue dobrar-se até quase o tamanho do seu fêmur, caracterizando a frouxidão ligamentar dessa síndrome.



Figura 7.46: Ehlers-Danlos que trabalha em circo como contorcionista, demonstrando uma hiperelasticidade da sua coluna vertebral toracolombar.

A grande determinante para o diagnóstico é expressada pelo aumento da elasticidade e fragilidade dos tecidos, que é claramente observada pela frouxidão ligamentar, que é apresentada pelo modelo dos contorcionistas no palco dos circos. Estes indivíduos tem uma capacidade de hiperestender e ou flexionar todo e qualquer tipo de articulação, independente do tamanho desta, de tal forma que conseguem praticamente manter-se do tamanho pouco maior ao seu fêmur ou tórax, visto que cabem em pequenas caixas. Ao palpar-se a textura dos pavilhões auriculares a sensação é de estarmos apalpando somente os lóbulos auriculares, a expressão muitas vezes ouvida é *“Eles são muito moles e tem orelha gostosa de se apalpar. Conseguem dobrar-se e colocar o dedo da mão nas costas dela!”*.

O intelecto é normal; podem apresentar vícios de refração, descolamento de retina, hemorragias de câmara posterior do globo ocular; problemas de audição; infecções de vias aéreas superiores; *cardiopatias* (ver Capítulo 15- *“A Genética das Cardiopatias Congênitas”*); vasculopatias com risco das artérias, principalmente abdominais; alterações do trânsito digestivo e distúrbios da morfologia do trato urinário, que podem apresentar divertículos vesicais, que propiciam maior risco de infecções do trato urinários.

Os defeitos genéticos determinantes dos modelos autossômicos dominantes não são bem definidos, no entanto reconhecesse-se que o maior comprometimento está vinculado a anomalias do colágeno do Tipo III, definido pelo gene mutante COL3A1, enquanto que a anomalia do colágeno Tipo V, responsável pela síndrome de Ehlers-Danlos do Tipo I, é induzida pelo gene mutante COL5A.

As Principais Características Clínicas são:

- Inteligência normal;
- Elasticidade exagerada da pele, mobilidade anormal das articulações;
- Anormalidades oculares, vasculopatias com acidentes vasculares hemorrágicos;
- Pé plano;
- Processo de cicatrização anômalo;
- Hemorragias após extrações dentárias, periodontites e queda precoce dos dentes.

- SÍNDROME DE SAINTON (*Disostose Cleidocraniana*) -

Com frequência o diagnóstico diferencial do tocotraumatismo, caracterizado pela fratura de clavícula, quando identificado bilateralmente, deve ter como hipótese diagnóstica diferencial a Disostose Cleidocraniana. Os pacientes acometidos por esta síndrome costumam apresentar, durante a primeira infância, uma fontanela extremamente ampla cuja maturação (fechamento) é extremamente tardia, em muitos casos temos a evidência da persistência da fontanela até 5 a 6 anos de idade e ao palparmos o crânio de um adulto conseguimos detectar uma depressão que caracteriza o fechamento tardio da fontanela; o intelecto é normal; há um evidente telecanto, podendo ocasionalmente expressar-se devido a um hipertelorismo. A musculatura do trapézio é hipertrofiada, sugerindo um pescoço alado. Observamos com frequência hipoplasia malar bilateral, que favorece a recorrência de

sinusopatias.

O sinal mais evidente e que determina o diagnóstico é a ausência ou incompleta ossificação da clavícula (lembramos que a ossificação clavicular é membranosa e tem dois pontos de ossificação primária, que se confluem com a parte média da clavícula, que está ausente por falta de fusão destas extremidades) e na propedêutica o músculo externo cleidomastoideo não é visualizado e sua inserção está ausente à palpação. Essa condição clínica permite ao examinador unir ambos os ombros praticamente juntos a porção anterior do tórax do paciente, conforme Figuras 7.47, 7.48 e 7.49.

As alterações ósseas não se limitam à clavícula e estão presentes com menor expressão nas costelas e nos ilíacos, no entanto podem ser mais evidentes nos ossos do carpo, onde observamos algumas pequenas fusões destes com idade óssea atrasada e falanges reduzidas.

Outro marco dessa síndrome é determinado pela propedêutica buco-maxilo-facial. Características Oraís: Prognatia; hiperdontia (dentes supranumerários); erupção dentária tardia; palato ogival; maloclusão; macrodontia; apinhamento dos dentes; diastema; raízes malformadas; hipoplasia do esmalte.



Figura 7.48: Pai e filho portadores de Disostose Cleidocraniana de Sainton, onde é possível observar-se, além dos sinais da agenesia de clavícula, a hipertrofia de trapézio no pai. Evidente modelo Autossômico Dominante.



Figura 7.47: Paciente com expressão clínica da Disostose Cleidocraniana de Sainton, caracterizada pela agenesia de clavículas e telecanto.



Figura 7.49: Três irmãos comprometidos pela Disostose Cleidocraniana de Sainton, com telecanto.

- OSTEOGÊNESE IMPERFECTA -

A Osteogênese Imperfecta é um exemplo de pleiotropismo porque os diversos sinais e sintomas, em órgãos distintos, obedecem a única patogênese que é um defeito do colágeno I, sendo este o componente essencial do osso correlacionado à calcificação e à normalidade estrutural das fibras de colágeno. A deficiência de calcificação pela anormalidade da síntese das fibrilas gera fragilidade óssea com suas consequências clínicas de maior expressão nos antecedentes dos portadores que referem múltiplas fraturas, havendo alterações da estrutura odontológica, enquanto que a esclerótica azulada ocorre pela diminuição do tecido conectivo fibrinoso que cobre a esclera. Uma progressiva história de hipoacusia pode ocorrer e habitualmente só é bem definida a partir da adolescência, não obstante deva ser investigada anualmente com o exame de audiometria.

O gene possui expressividade variável, desde casos de fragilidade óssea grave, até casos em que a única manifestação são as escleróticas azuladas. É possível que algum portador do gene não apresente sinal clínico evidente.

Os defeitos esqueléticos que podem ser evidenciados estão relacionados com as múltiplas fraturas e seu resultado de consolidação.

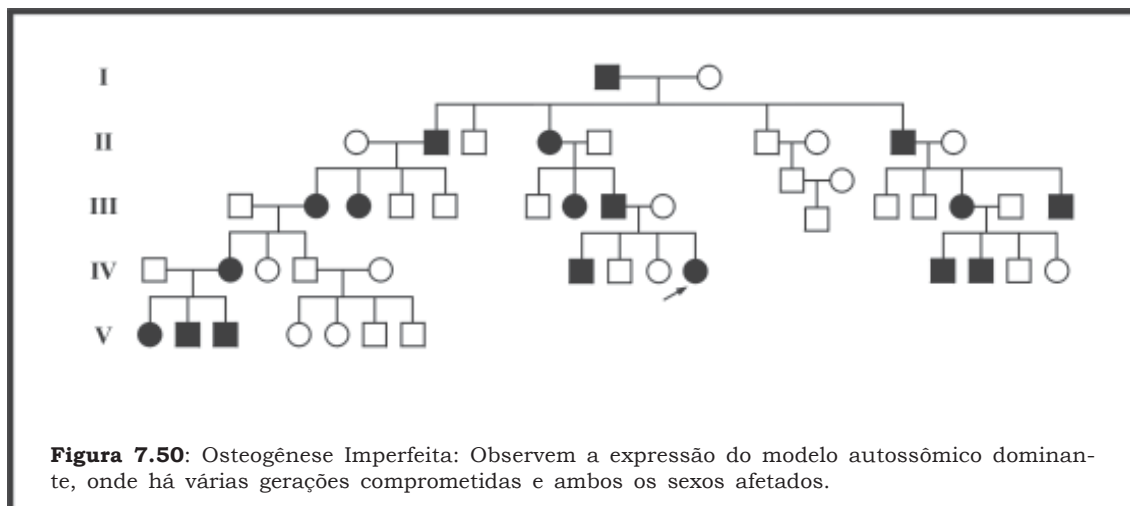
Aspectos Genéticos:

- Localização gênica: 7q21;
- Gene com expressividade variável;
- As formas dominantes são devidas a uma redução da expressão da COL1A1;
- É um distúrbio do tecido conjuntivo, caracterizado por casos de fragilidade óssea grave até casos em que a única manifestação são as escleróticas azuis, ou ainda não há sinal clínico (Figura 7.50);
- Pode apresentar três tipos de manifestações:
- Tipo I: Autossômica dominante; é a forma mais leve, benigna e frequente, chamada de doença de Lobstein. Dividi-se em três subgrupos: A, B e C;
- Tipo II: Autossômica recessiva; é a forma mais grave, levando à morte intra-uterina ou logo após o nascimento. Também dividido em três subgrupos: A, B e C;
- Tipo III: Autossômica dominante; é uma forma rara e em geral não são casos letais, mas todos os afetados possuem fragilidade óssea extrema, causando múltiplas fraturas, deformidades de ossos longos, crânio e coluna;
- Tipo IV: Autossômica dominante; apresenta grande variedade na frequência e número de fraturas no período neonatal e a frequência de fraturas é máxima durante a infância, ocorrendo redução marcante na incidência das mesmas após a puberdade e na vida adulta. É dividido em dois subgrupos: A e B.

Aspectos Clínicos Mais Frequentes:

- Fragilidade óssea (Figura 7.51);
- Otosclerose;
- Escleróticas azuis (Tipo I);
- Baixa estatura em alguns casos;
- Surdez precoce;
- Na forma recessiva, denominada de doença de Vrolik, pode ocorrer óbito

- neonatal por fraturas torácicas intra-uterina;
- Deformidade óssea dos ossos longos e da coluna, de grau moderada a grave.



Aspectos Oraís:

Como é um distúrbio de origem mesodérmica, isto é, reflete na formação da dentina, provoca a Dentinogênese Imperfeita, embora muitos casos possam ocorrer sem envolvimento com esta síndrome. O esmalte é raramente envolvido e quando isto acontece, tende a fraturar mais facilmente.

Há uma matriz dentinária normal com fibrilas de Tomes na periferia, mas como os túbulos estão fechados devido a disjunção dos odontoblastos, que não apresentam fibrilas e os defeitos na formação da matriz levam a oclusão dos canais vasculares.

As células pulpares periféricas produzem fibras pré-colágenas, que não são convertidas em colágeno, exceto as que são contíguas com os vasos sanguíneos, também a matriz está inadequadamente mineralizada e faltando substâncias de cimento. Os dentes opacos tem poucos túbulos e os que estão presentes são pequenos, estreitos e tortuosos. O limite amelodentinário tende a ser bem delgado em alguns casos. Abaixo do manto dentinário os túbulos diminuem em número e estão organizados irregularmente, com frequentes ramificações, as quais aumentam ainda mais a medida que se aproximam da polpa. Alguns dos túbulos tem diâmetro largo (Figura 7.52).

As coroas são bulbosas e geralmente são menores que o normal, principalmente na dimensão incisivo cervical. A junção coroa e raiz é subobliterada.

Os odontoblastos estão geralmente reduzidos ou ausentes na região da porção coronal da polpa, podendo ter fibras colágenas em abundância. A polpa está drasticamente reduzida em seu volume.

Os dentes exibem uma dentina normal opalescente e displasia dentinária. Em alguns pacientes, a câmara pulpar pode estar obliterada, em geral nos incisivos e primeiros molares. As raízes podem ser curtas.



Figura 7.51: Paciente com Osteogênese Imperfeita, com história de 26 fraturas durante os primeiros 6 anos de idade, demonstrando o comprometimento odontológico.

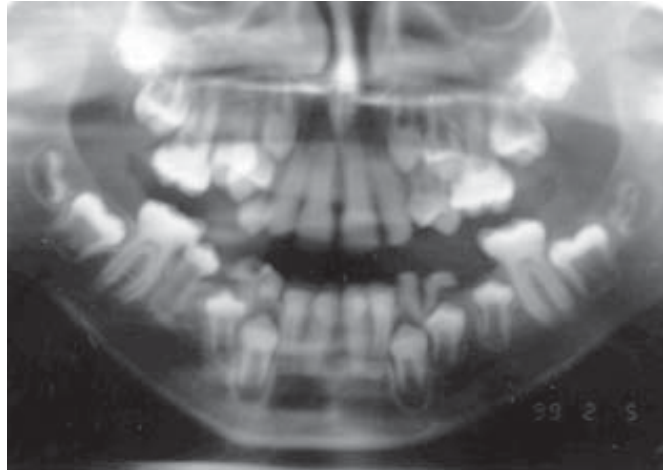


Figura 7.52: Ortopantografia de Osteogênese Imperfeita onde observa-se alterações numéricas e estruturais dos dentes, com alterações tanto das raízes quanto do esmalte.

A cor dos dentes tem sido descrita como opalescente, translúcida, cinza, rosa, amarela e marrom. Os dentes que levam mais tempo erupcionados, em especial os que estão desgastados pelo atrito, tomam tonalidades mais escuras.

A erupção dos dentes foi relacionada por alguns autores como tardia e prematura. Na mesma pessoa pode-se ver cores distintas, sendo as variações mais frequentes as que se produzem entre os dentes anteriores e posteriores. Um dente com a câmara pulpar reduzida torna-se menos sensível aos estímulos externos (Figuras 7.53 a/b/c).

Manifestações Orais:

- Dentinogênese imperfeita;
- Dentes opalescentes na dentição decídua;
- Anomalia de tamanho e extensão de polpa;
- Micrognatia moderada;
- Câmara pulpar obliterada;
- Raízes curtas;
- Dentes translúcidos, cinza, rosa, amarelo e marrom;
- Erupção tardia ou prematura;
- Dificilmente atinge o esmalte;
- Limite amelodentinário delgado;
- Coroas menores que o normal (principalmente na direção inciso-cervical);
- Constrição na junção amelo-cementária.



Figuras 7.53: Em **A** e **B** observe a expressão das escleróticas azuladas em portador da Osteogênese Imperfeita tipo Vrolik; Em **C** observe a expressão das alterações da odontogênese.

MODELO DE HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

- a) Ambos os pais de um afetado são heterozigóticos para este gene;
- b) A heterozigose pode ser detectada por intermédio de testes específicos e por genética molecular;
- c) Há uma alta frequência de afetados por consanguinidade;
- d) Cada irmão de afetado tem risco de 25% de ser afetado (recorrência);
- e) Cada irmão “normal” de um afetado tem o risco de 50% de ser heterozigótico;
- f) Ambos os sexos são afetados na mesma frequência (1/1);
- g) O afetado é sempre homozigótico;
- h) Homens e mulheres são igualmente capazes de transmitir o alelo mutante para qualquer um de sua prole;
- i) Um único portador heterozigótico não consegue transmitir a desordem para sua prole;
- j) O caráter autossômico recessivo tem um modelo de herança horizontal, consequentemente a expressão em uma família está limitada à prole de um determinado casal não afetado;
- k) A frequência gênica do alelo mutante das desordens recessivas é igual ao quadrado da incidência populacional do distúrbio em questão;
- l) Indivíduos com manifestações recessivas apresentam entre si pequena variabilidade da expressão clínica;

- m) O produto gênico que envolve as desordens autossômicas recessivas é comumente uma proteína enzimática;
- n) Mutações novas são raramente reconhecidas em afetados homozigóticos com desordens autossômicas recessivas, pois haveria a necessidade de uma mutação comprometer dois alelos mutantes de forma concomitante.

- CASAMENTOS CONSANGUÍNEOS -

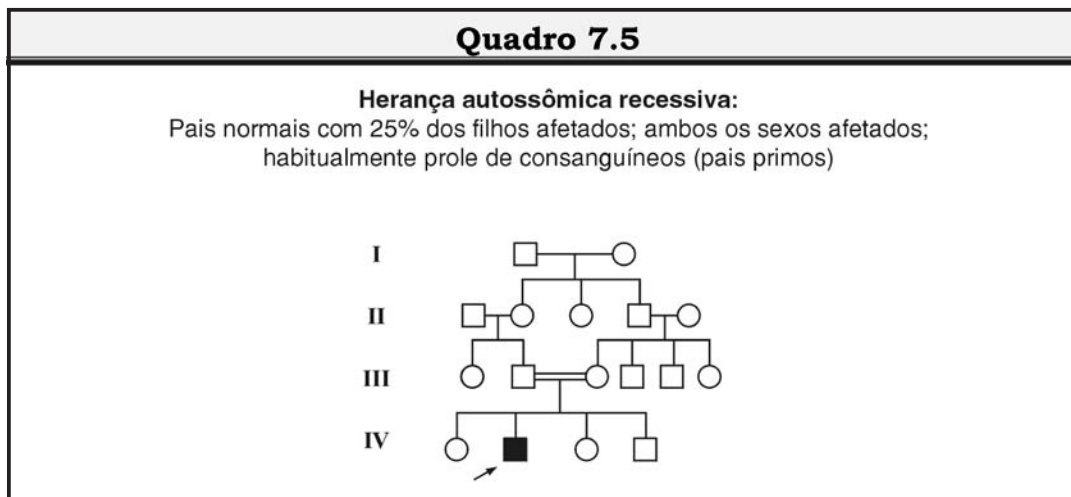
Aconselhamento Genético para primos em 1º grau:

Uma criança nascida de pais não sanguíneos corre risco de 1% de apresentar qualquer doença recessiva (homozigose por origens distintas) e de 2% de ter defeitos condicionados por outros mecanismos (total: 3%). Por outro lado, uma criança nascida de casal de primos de 1º grau corre este mesmo risco (3%), acrescido do risco de homozigose por origem comum quanto a qualquer gene recessivo patogênico, que é de 6%. Assim, o risco global fica sendo de $1\% + 6\% + 2\% = 9\%$.

É claro que, se o casal já tiver filho afetado por doença recessiva, o risco de ser igualmente afetada a criança seguinte será de 25%, pois a afecção da primeira demonstrou a presença do gene patogênico em ambos os progenitores.

Comparado com isso, o risco de 9%, que se estima quando na família não há precedentes de doença recessiva, não é alto; mas mesmo assim é suficiente para desencorajar a reprodução de casais de primos em 1º grau, os quais, ao se constituírem, deveriam considerar abstenção de produzir prole.

O casamento consanguíneo favorece a homozigose de um gene recessivo raro (Quadro 7.5).



Um casal de noivos, primos em 1º grau, sem anomalias ou doenças hereditárias na família dos dois, deseja saber o risco de ter uma criança afetada por doença genética.

Um casal de primos em 1º grau tem um risco de cerca de 9% de ter

uma criança afetada por uma doença ou defeito hereditário, sendo 3% o risco que ocorre em qualquer criança de casal não consanguíneo, adicionado de 6% da consanguinidade (Tabela 7.5):

Tabela 7.5	
Número de crianças	Risco de pelo menos uma afetada
1	10%
2	19%
3	27%
4	34%
5	41%

- HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO (“CRETINISMO”) -

O hipotireoidismo congênito é a falta de fabricação ou a fabricação em doses insuficientes de um hormônio da glândula tireóide, o T₄, por vários motivos. A ausência desse hormônio impede o desenvolvimento físico e neurológico da criança. A 5ª parte dos bebês que nascem com o problema tem sinais característicos e no Brasil a incidência de casos é de 1 para 3.500 nascimentos. O tratamento é variado e normalmente consiste na administração de um hormônio sintético, de produção nacional. Segundo os médicos, essas doenças que ocasionam lesões mentais irreversíveis quando tratadas tardiamente, podem ser prevenidas quando detectadas em crianças de 2 dias a dois meses de idade, através de pesquisas com gotas de sangue dos bebês nos berçários. Somente na Grande São Paulo, de cada 30 mil crianças que nascem mensalmente, 10 a 12 são atingidas pelo hipotireoidismo congênito, o que corresponde a uma taxa de 1 para cada 3.000 recém-nascidos (Figuras 7.54 e 7.55).

Essa doença é hereditária e causada pela falta de uma enzima que inibe a formação do hormônio da tireóide (o T₄) fundamental para o desenvolvimento físico e cerebral. As crianças atingidas pela doença costumam ter faces redondas, pescoço curto, língua para fora e não reagem aos estímulos externos. Porém, de cada 3 a 5 casos, somente 1 apresenta



Fig. 7.54 (esq.): Criança com hipotireoidismo congênito, apresentando hipotonia discreta, ponte nasal baixa, pescoço curto e hérnia umbilical.



Figura 7.55: Face de “cretinismo” típico do hipotireoidismo congênito, com macroglossia, ponte nasal baixa, telecanto e miedema facial.

estas características. O tratamento é feito com dosagens de hormônio e a doença é considerada de difícil diagnóstico clínico, nos primeiros meses de vida, sem auxílio dos exames laboratoriais (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*).

- MUCOPOLISSACARIDOSES -

São moléstias decorrentes do distúrbio do metabolismo de mucopolissacarídeos, provocadas pela ausência de determinadas enzimas lisossômicas, que participam do processo. Os mucopolissacarídeos acumulam-se nas células do fígado, nervosas, ósseas, cartilaginosas, glandulares, cardíacas, da córnea, meninges, etc.; sendo o excesso eliminado na urina, servindo como diagnóstico. Os principais sintomas clínicos são: Alterações esqueléticas graves, comprometimento intelectual e opacidade da córnea. Existem 6 tipos de mucopolissacaridoses e o diagnóstico diferencial é feito principalmente pela substância excretada na urina. Como exemplo podemos citar a Síndrome de Hurler (MPS-I) onde o afetado apresenta: nanismo, comprometimento intelectual, cataratas e manifestações orais como língua, gengivas e alvéolos hipertrofiados; incisivos pequenos e muito afastados e atraso na formação da raiz dos dentes permanentes. A síndrome de Hunter é uma forma mais benigna, permitindo uma maior sobrevivência. As alterações bucais se caracterizam por mandíbula curta e larga, lábios grossos, atraso na erupção dentária. A síndrome de Hunter é causada por um gene recessivo ligado ao cromossomo X e a de Hurler é autossômica recessiva (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*) (Figuras 7.56, 7.57 e 7.58).



Figura 7.56: Portador da síndrome de Hurler com ponte proeminente, engorgitamento facial e opacificação de córnea.



Figura 7.57: Portador da síndrome de Hunter ligada ao X com edema palpebral e impregnação da face.



Figura 7.58: Síndrome de Hurler, evidenciando macrocrania, telecanto, opacificação de córnea, mixedema labiofacial, hipertricose. Face característica da descrição de gargulismo

- ALBINISMO -

Anomalia que caracteriza-se pela ausência total de pigmento que dá cor à pele, a melanina, em virtude da ausência de enzimas envolvidas na fabricação de pigmento, existindo a sua principal forma definida como Albinismo oculocutâneo (OCA1) que expressa-se por uma tirosinase negativa é subdividida, conforme Capítulo 8- “Genética Bioquímica”.

Características:

- Pele rosada;
- Olhos azulados com pupilas avermelhadas quando expostas a foco de luz;
- Cabelos brancos ou amarelados;
- Nistagmo, fotofobia, defeitos de visão;
- Predisposição a neoplasias de pele.
- Figuras 7.59 e 7.60.

A outra forma de Albinismo oculocutâneo (OCA2), é um erro metabólico determinado por um gene autossômico recessivo, a qual está vinculada com tirosinase positiva e está locada no cromossomo 15q11.2. Quase todos os casos são provenientes de casamentos consanguíneos porque os indivíduos heterozigotos são muito raros na população (3%) (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*).

O risco de recorrência em irmão de afetado é de 25% porque os pais devem ser heterozigotos.

Frequência: 1/20.000 entre os brancos e 1/10.000 entre negros. As formas parciais de albinismo incluem mechas brancas nos cabelos e áreas despigmentadas da pele, sendo possível que outros mecanismos originem esses defeitos.



Figura 7.59: Criança com Albinismo oculocutâneo, com lesões de queimadura solar.



Figura 7.60: Pré-adolescente com Albinismo oculocutâneo, onde expressa-se a fotofobia.

- FENILCETONÚRIA (ou P.K.U.) -

A fenilcetonúria ou oligofrenia fenilpirúvica, é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos em que o paciente apresenta uma deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase, fração I, que transforma a fenilalanina em tirosina, no fígado. Como consequência, há aumento de fenilalanina e de seus tecidos metabólicos nos tecidos do corpo, com a eliminação de ácido fenilpirúvico na urina. O excesso de fenilalanina no sangue prejudica o desenvolvimento cerebral (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*).

Quadro Clínico:

O E.E.G. é anormal. O comprometimento intelectual é a principal marca registrada desta doença. A maioria apresenta um Q.I. inferior a 20, de “idiota” portanto, ficando o restante no grupo dos “imbecis”, com Q.I. menor que 50. As peculiaridades do quadro mental e das manifestações neurológicas serão abordadas no estudo sobre as oligofrenias.

A importância de se descreverem manifestações clínicas precoces e facilmente reconhecíveis é fundamental no tratamento da fenilcetonúria, já que nas fases iniciais da vida é capaz de impedir a degeneração intelectual. As manifestações clínicas gerais, infelizmente não são características nesta doença, tendo sido descritas algumas que enumeramos a seguir:

- a) Vômitos constantes e rebeldes que podem aparecer no período de recém-nascidos, respondendo mal aos tratamentos habituais;
- b) Irritabilidade acentuada, traduzida por choro constante no lactente;
- c) Urina com cheiro característico, comparada a “cheiro de rato” ou “cheiro de bicho”;

- d) Tem sido descrita associação da doença a defeitos físicos grosseiros (pés planos, dentes incisivos afastados, epicanto, sindactilia parcial, cabeça pequena) mas como se vê, esses sinais, individualmente, são muito inespecíficos;
- e) Cabelos loiros e finos, pele clara e delicada e olhos azuis, em 90% dos fenilcetonúricos. A pele e o cabelo são mais claros do que os irmãos normais, por déficit na formação de melanina.
- f) Quanto às manifestações neurológicas, 1/3 dos pacientes tem sinais mínimos (hiperatividade dos reflexos tendinosos profundos, mediana hipertonicidade muscular, alterações da marcha e tremores), enquanto os outros restantes tem sinais mais graves.

Diagnóstico:

Depende da pesquisa sistemática da fenilcetonúria, nas fases iniciais da vida, a fim de se identificar a doença, antes da instalação de lesões nervosas irreversíveis. Se for detectada até o 5º mês de vida, a anomalia pode ser evitada ou pelo menos atenuada, com uma dieta pobre em fenilalanina. A detecção precoce, o tratamento e o aconselhamento genético em famílias com afetados, são de grande importância em genética médica.

O método ideal para se fazer um diagnóstico é a dosagem de fenilalanina no sangue. É chamado de método de Guthrie e emprega pequena quantidade de sangue obtido por punção do calcanhar e tem a vantagem de fornecer informações já na 1ª semana de vida.

Como método sistemático ou “screening”, existe um outro que é a pesquisa de ácido fenilpirúvico na urina pelo “teste das fraldas”, usando-se o cloreto férrico, que é de execução simples e barata. O teste consiste em se fazer reagir cloreto férrico a 10% com urina fresca e o desenvolvimento de uma cor verde oliva indica reação positiva. Essa reação feita antes de 1 mês de vida pode ser negativa, mesmo na presença de fenilcetonúria, motivo pelo qual não deve ser feita antes dessa idade. Falsos resultados negativos podem ocorrer quando o ácido fenilpirúvico está em nível inferior a 0,2mg/ml (urina diluída, pequena formação desse ácido, em pacientes com pequena ingestão protéica ou por decomposição do ácido em urina não fresca). Além disso, podem ocorrer falsos resultados positivos que são encontrados em outras anomalias enzimáticas. Portanto, o exame de urina deve ser sempre confirmado pelo exame de sangue.

Tratamento:

O tratamento consiste em uma dieta pobre em fenilalanina e parece que o mais aconselhável é manter a dieta até os 7 anos de idade, devendo iniciar o mais precocemente possível, pois a grande maioria dos doentes, tratados nos primeiros meses, apresenta melhoras sensíveis do estado mental. Deve-se ter em conta que a fenilalanina é um aminoácido essencial e não pode, portanto, ser excluída de todo. Existem leites especiais (Lofenalac® e Ketonil®) em que a quantidade de fenilalanina é a mínima indispensável, que são a base da dieta e aos quais podem se acrescentar pequenas quantidades de certos alimentos comuns (segundo indicações que se encontram em tabelas especiais). As crianças toleram bem a dieta, apesar de não ser ela muito agradável, porque não se acostumaram a alimentos mais saborosos.

Os resultados não são alentadores, quando a dieta é instituída tardiamente. Por outro lado, é preciso muita segurança no diagnóstico precoce, pois há risco de que a dieta prejudique o desenvolvimento da criança não afetada. As dietas que não empregam esses leites comercializados, são no entanto, muito trabalhosas, tendo como parte principal os hidrolisados de caseína, tratados de maneira a eliminar a fenilalanina e são tanto mais dificilmente realizáveis quanto menor o lactente a ser tratado. Infelizmente a doença é descoberta, em média aos 15 meses de vida. (*ver capítulo 8 “Genética Bioquímica (EIM)”*).

Aspectos Genéticos:

A doença é herdada segundo um padrão autossômico recessivo. Nos Estados Unidos, graças aos testes feitos em massa, em recém-nascidos, calcula-se que a incidência seja de 1/10.000 nascidos vivos. Entre 50 pessoas, uma é portadora de seu gene: Aa. Deve-se evitar os casamentos consanguíneos em famílias afetadas. Além disso é prudente que os membros normais dessas famílias se submetam a o teste de tolerância à fenilalanina, o qual visa a detecção dos heterozigotos: após a ingestão grande quantidade de fenilalanina, acompanha-se por dosagens sucessivas no plasma, a eliminação da sobrecarga. O aminoácido volta ao nível comum, bem mais depressa no homozigoto normal, do que no heterozigoto.

- ANEMIA FALCIFORME -

Patologia hematológica de caráter autossômico recessivo, caracterizado, principalmente, por síndromes hemolíticas com anemia crônica vinculadas a situações de hipoxemia, isto é, a diminuição (tensão) de concentração de oxigênio faz com que as hemácias deformem-se por agregados moleculares intraeritrocitários, que cristaliza-se lembrando uma “foice”, originando a nomenclatura de *Sickle Cell* e é daí a terminologia das hemoglobinopatias, que também é conhecida como drepanocitose ou siclemia.

A anemia falciforme costuma ter consequências graves na forma homozigótica, enquanto que em heterozigose é, habitualmente, assintomática. Estes indivíduos portadores do denominado traço falciforme raramente expressam evidências clínicas que alertem o clínico na investigação desse diagnóstico. No entanto, em situações específicas que geram diminuição da oximetria sérica (diminuição da concentração do oxigênio no sangue) determinados por cardiopatias, broncopneumonias, outras situações de insuficiência respiratória, hipotermia (frio), ambientes de altitudes elevadas e de hemorragias agudas entre outras causas; acarretam o primeiro estímulo da fisiopatologia, que caracteriza a sequência clínica da doença (Figuras 7.61, 7.62 e 7.63).

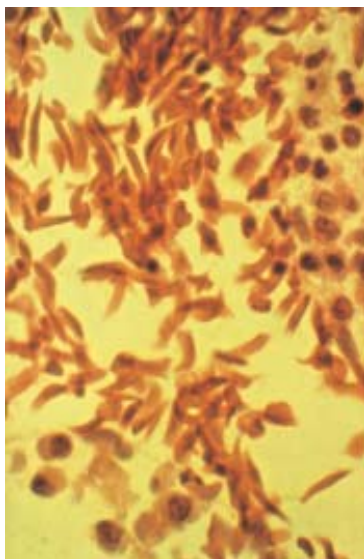


Figura 7.61: Hemácias falcizadas

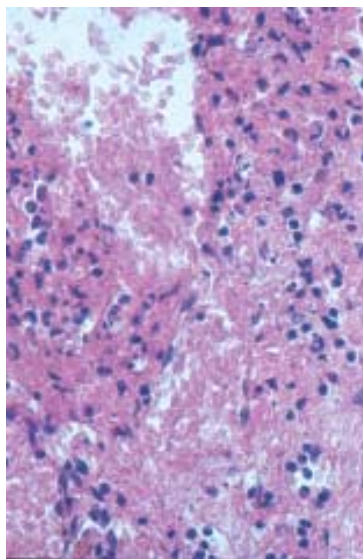


Figura 7.62: Fenômeno Tromboembólico por hemácias falcizadas.

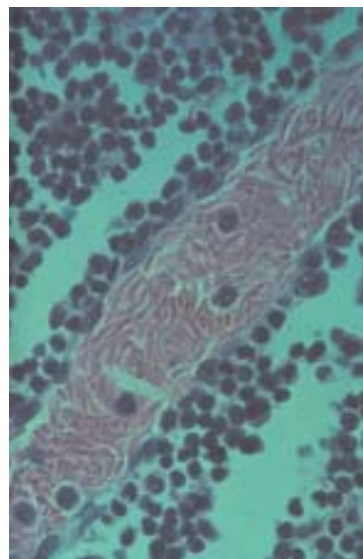


Figura 7.63: Obliteração vascular por acúmulo de hemácia falcizada intraluminal.

A agregação eritrocitária na rede capilar, gerada pelo processo de falcização das hemácias, que foi induzida pela diminuição da concentração do oxigênio, acarreta uma falta de aporte tecidual de oxigênio (múltiplos microenfartos) com consequente respiração celular anaeróbica, através do ácido pirúvico, produzindo maior concentração de ácido láctico e, consequentemente, dores que, quando ocorrem em musculatura estriada, apresentam a clássica sensação de múltiplas câibras, este processo é concomitante a uma crise hemolítica. Tal sequência fisiopatológica é, portanto, caracterizada pelos seguintes fenômenos: a) Síndrome Tromboembólica; b) Síndrome Vaso Oclusiva; c) Síndrome Ictérica; d) Síndrome Dolorosa; e) Síndrome do Sequestro Tecidual.

O sequestro tecidual ocorre da sequência de respiração anaeróbia celular, que gera lesão e progressiva morte celular, tendo como principal modelo expressado pela autoesplenectomia, com suas repercussões imunológicas de principalmente redução da atividade de opsonização e consequente desfavorecimento da fagocitose bacteriana pelos macrófagos. São dois os principais agentes infecciosos que comprometem os portadores da hemoglobinopatia “S”: O *Streptococo Pneumonie*, que potencialmente é a principal etiologia das infecções bacterianas deste grupo de doentes, quando não imunizados com a vacina anti-pneumococica; e *Salmonella Tiphimurium*, que apresenta lesões osteolíticas com consequências severas das osteomielites ou mesmo das osteítes, que são de difícil controle terapêutico.

As manifestações clínicas, classicamente descritas no período neonatal, são definidas pelas síndromes de mão e pé que expressam-se com edema distal dos membros, definido ao mecanismo fisiopatológico anteriormente descritos, enquanto que durante a primeira infância evidencia-se uma pequena hepatoesplenomegalia que, como descrito, evolui para uma regressão do baço, devido a auto-esplenectomia.

O determinante gênico desta patologia é uma mutação na posição 6 da sequência da cadeia β -hemoglobina onde o ácido glutâmico, que é trocado pela valina, que consiste na troca de uma timina por uma adenina, sendo que esta simples modificação pode ser utilizada como forma didática de valorizar os modelos de Erros Inatos do Metabolismo (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*).

O diagnóstico é feito por prova de falcização e eletroforese de hemoglobina, onde evidencia-se, na primeira situação, a falcização das hemácias em meio pobre de oxigênio e a presença de hemoglobina “S” na eletroforese.

MODELO DE HERANÇA LIGADA AO SEXO

É aquela determinada por genes que localizam-se no cromossomo X e não apresentam alelos no cromossomo Y.

Nas células diplóides encontramos 46 cromossomos, sendo que 22 pares são comuns às células dos homens e das mulheres e são denominados cromossomos autossômicos. O par restante, denominado par sexual, é constituído na fêmea por 2 cromossomo X e nos machos por um cromossomo X e um cromossomo Y, ambos bastante diferentes na sua morfologia.

Os cromossomo X e Y apresentam uma região do cromossomo X sem homologia no cromossomo Y onde estão os genes responsáveis pela herança ligada ao sexo (Figura 7.64).

TRANSMISSÃO DE HERANÇA LIGADA AO SEXO

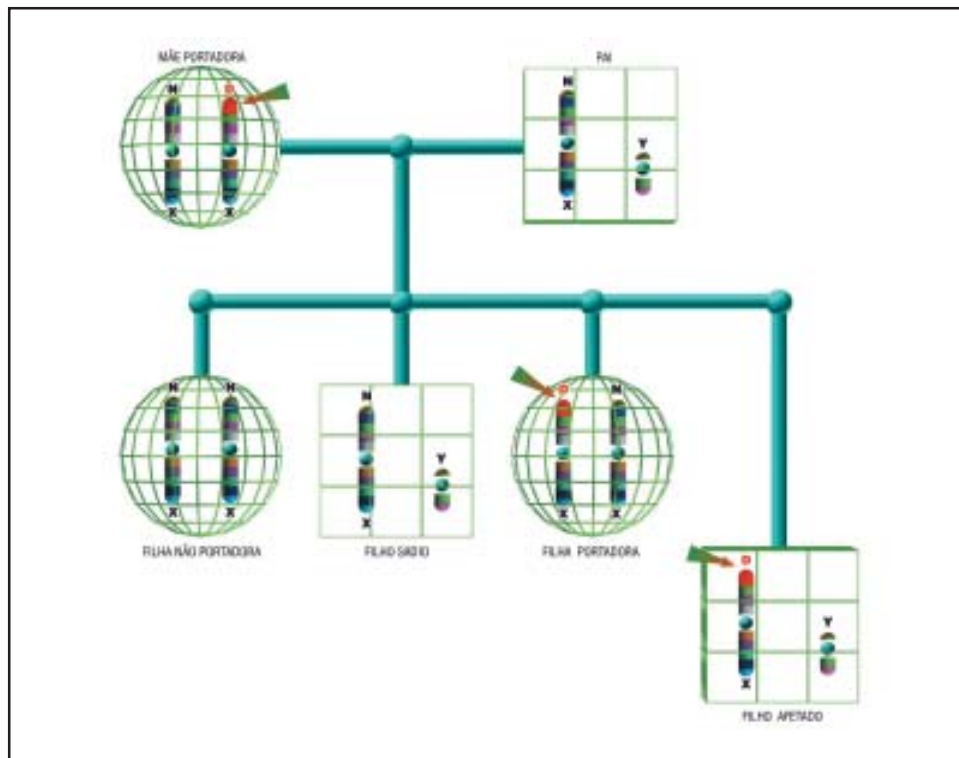


Figura 7.64: Mecanismo de Transmissão da Herança Ligada ao Sexo.

O homem é mais frequentemente afetado por características recessivas ligadas ao sexo do que a mulher: em todos os casamentos em que a mulher é heterozigota, ou homozigota, podem resultar filhos afetados, mas as mulheres podem ser afetadas, o que geralmente é muito raro acontecer.

Os genes recessivos manifestam-se nos machos em dose simples e nas fêmeas é necessário estarem em dose dupla devido à presença de dois cromossomos X.

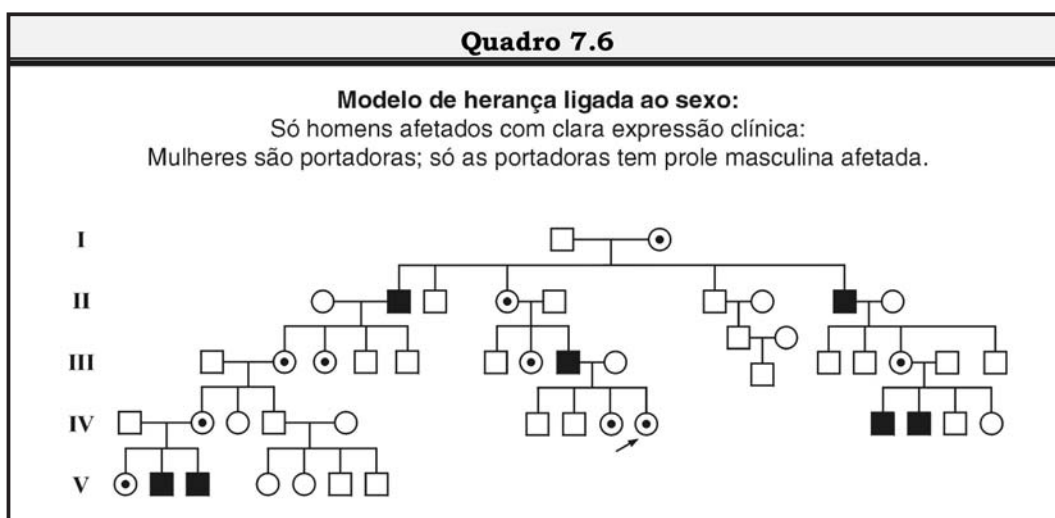
Neste tipo de herança, o gene da mãe se manifestará nos filhos do sexo masculino, mas não nas filhas.

Entre os caracteres condicionados por genes localizados no cromossomo X, os mais conhecidos são o Daltonismo ou cegueira a cores vermelho-verde, a hemofilia, D.M.P. e as Displasias Ectodérmicas, entre outros, cuja frequência foi bem determinada na Inglaterra conforme incidência expressa na Tabela 7.6.

Tabela 7.6: MODELOS LIGADOS AO X E SUA FREQUÊNCIA NA INGLATERRA	
CARÁTER GENÉTICO	FREQUÊNCIA PARA 10.000 HOMENS
Daltonismo	800
Sítio Frágil do X (Martin-Bell)	5
Comprometimento Intelectual Inespecífico Ligado ao X	5
Distrofia Muscular Progressiva de Duchenne	3
Distrofia Muscular de Becker	0,5
Hemofilia A (Fator VIII)	2
Hemofilia B (Fator IX)	0,3
Ictiose Ligada ao X	2
Agamaglobulinemia Ligada ao X	0,1

MODELO DE HERANÇA LIGADA AO X RECESSIVA **‘Herança Recessiva Ligada ao Sexo’**

- Homens portadores do gene mutante expressam o caráter sindrômico;
- Mulheres portadoras do gene mutante, habitualmente não expressam o caráter clínico (Quadro 7.6);
- Mães heterozigóticas tem 50% de chances para transmitir o gene a qualquer um de sua prole (tanto homem, quanto mulher);
- O homem afetado por hemizigose transmite o gene para todas as suas filhas e para nenhum de seus filhos homens;
- A frequência gênica em mulheres é duas vezes maior do que em homens.



- DISTROFIA MUSCULAR LIGADA AO X -

Existem dois tipos principais de Distrofia Muscular do modelo de herança ligada ao sexo, de tal forma que tentaremos caracterizá-los considerando as peculiaridades genéticas em suas diferenças clínicas.

A nomenclatura definida pelos epônimos de Duchenne-Becker tem sido utilizada de forma associada, para caracterizar as distrofias musculares que constituem as mais frequentes e severas doenças ligadas ao X. Ocorrendo na frequência de 1 para 3.000 nascidos vivos do sexo masculino. A principal diferença está em quando inicia e como evolui o quadro clínico.

A Distrofia Muscular Progressiva de Duchenne (DMD) expressa-se em 90% dos casos antes dos 5 anos de idade iniciando com história de quedas frequentes, andar na ponta dos pés progressivo, seguido de uma deambulação e um levantar caracterizado como miopático (Figuras 7.65 a/b e 7.66 a/b): Ao ser solicitado que uma criança, portadora de Distrofia Muscular Progressiva de Duchenne, levante-se do chão, observa-se que ela necessita ampliar sua base de sustentação apoiando os quatro membros no chão e em seguida tenta levantar-se com os braços, mantendo o apoio sob o seu próprio corpo. “Levanta-se sobre si mesma” – manobra esta definida como manobra de Gower (Figura 7.67); aparente aumento do volume de massa muscular, simulando silhuetas de atletas, com maior expressão da pseudo-hipertrofia de massa muscular em panturrilhas.

O aspecto que observa-se é de um aumento praticamente global da massa muscular. O termo pseudo-hipertrofia da massa muscular está relacionado à substituição e impregnação das miofibrilas por um tecido adiposo.

A hipotonia expressa-se pela progressiva limitação da musculatura pélvica, glútea e dos ombros, cujo quadro clínico manifesta-se pela progressiva degeneração muscular, através da progressiva limitação dos músculos esqueléticos, que inicialmente aumentam a deambulação de forma progressiva, dificultando, da mesma forma, todas as funções fisiológicas da musculatura esquelética de forma simétrica e ascendente.

Esta doença manifesta-se pela mutação de um gene de uma proteína chamada distrofina, que é encontrada na membrana das células da



Figura 7.65 a (esq.): Um dos momentos das etapas que caracterizam o levantar miopático dos portadores da DMP de Duchenne.



Figura 7.65 b (dir.): Portador da Distrofia Muscular Progressiva de Duchenne, esboçando silhueta de atleta, onde as panturrilhas estão exageradamente infiltradas.



Figura 7.66 a (dir.): Silhueta simulando a hipertrofia muscular de um atleta em portador da Distrofia Muscular Progressiva de Duchenne.



Figura 7.66 b (esq.): Criança de 8 anos de idade esboçando pseudo-hipertrofia muscular por DMP de Duchenne

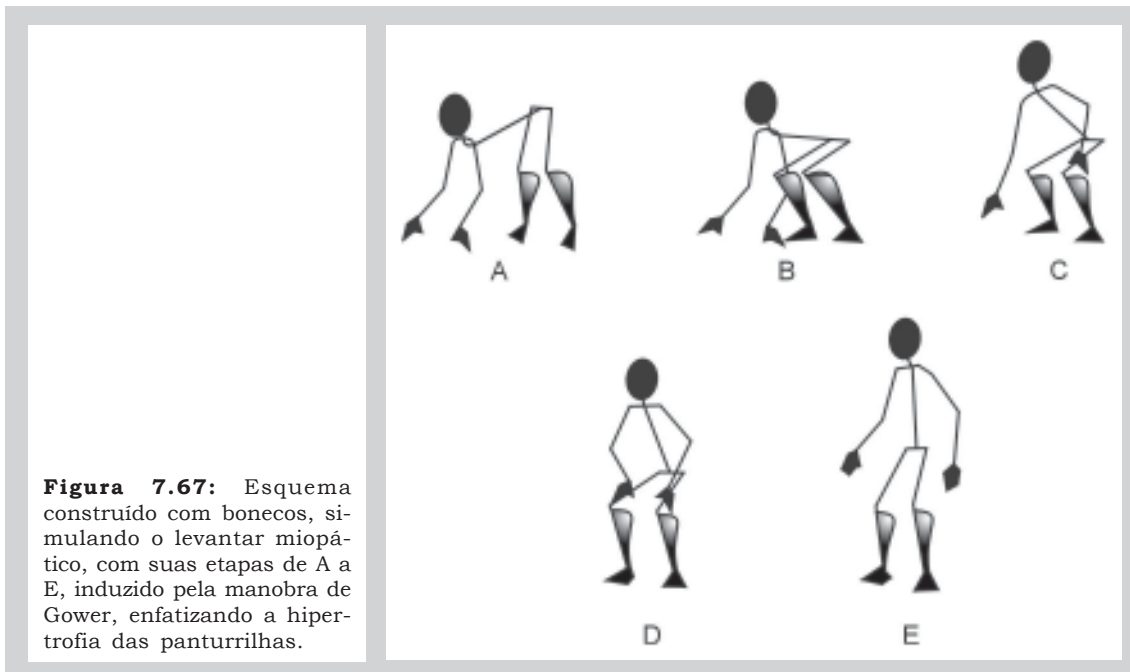


Figura 7.67: Esquema construído com bonecos, simulando o levantar miopático, com suas etapas de A a E, induzido pela manobra de Gower, enfatizando a hipertrofia das panturrilhas.

musculatura estriada (sarcolema), portanto, em toda musculatura esquelética e cardíaca. Particularmente na forma Duchenne, a distrofina está ausente ou muito diminuída e alterada, enquanto que na forma Becker, que ocorre em 1 para 20.000 nascimentos masculinos, esta distrofina anormal (mutante) e, conseqüentemente, disfuncional, gera uma expressão clínica tardia e mais branda do que na DMD.

A DMD é caracterizada clinicamente pela pseudo-hipertrofia muscular e marcada elevação da creatinoquinase sérica; em algumas situações, conseguimos dosar a creatino-fosfoquinase (CPK) de forma que é evidente que os níveis extremamente elevados correlacionem-se de forma inversa com a idade do diagnóstico. Isso significa que o extravasamento de enzimas intracitoplasmáticas ocorrem em grande quantidade pela ausência da distrofina e de forma evolutiva há um decréscimo destas enzimas intracelulares que expressam-se a nível sérico com a redução progressiva das mesmas. De tal forma que o parâmetro de decréscimo da concentração enzimática é vinculado com a progressiva piora do quadro.

A função da distrofina parece estar relacionada com a comunicação da miofibrila e o exterior de fibra muscular, através de uma associação com um complexo glicoprotéico denominado glioproteína, associada a distrofina.

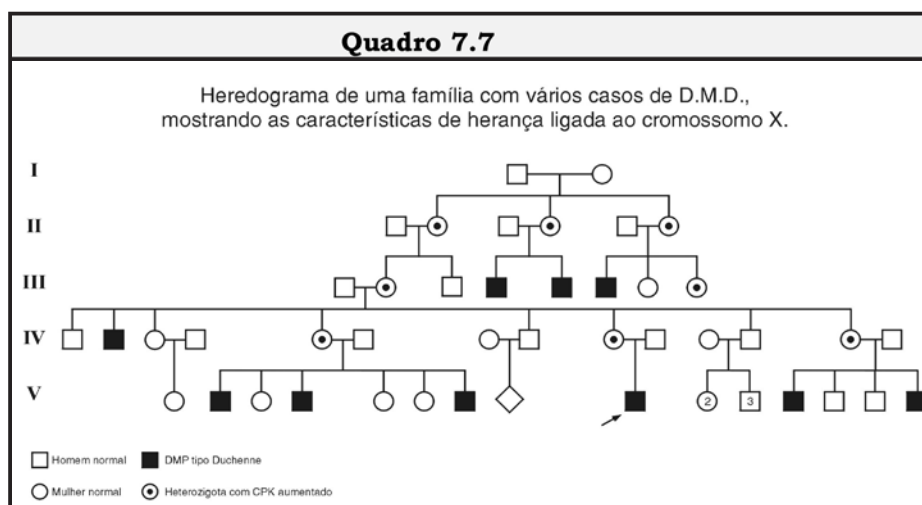
O gene da distrofina foi clonado e está localizado no braço curto do cromossomo X, tendo uma localização na banda Xp21.3 com o extraordinário tamanho de 2,4 megabases de DNA, contendo 79 éxons; provavelmente pelo seu tamanho, relaciona-se com a alta taxa de mutações, sendo considerado um gene contíguo.

Tudo indica que o gene da distrofina não está restrito somente à membrana da fibra muscular, mas também à derivados de tecidos do sistema nervoso central com neurônios, astrócitos e glia e é provável que seja esta a justificativa de encontrarmos alguns desvios do desenvolvimento intelectual nos portadores desta doença.

Foi descrita uma nova proteína de membrana, chamada utrofina, que também pode estar alterada e é codificada por um gene não tão grande como o da distrofina, mas de uma megabase que está locado no cromossomo 6q2.4, expressando-se como o modelo de herança autossômica recessiva, portanto, afetando na mesma frequência homens e mulheres, sendo indicado atualmente como o principal diagnóstico da Distrofia Muscular Progressiva de Duchenne.

Aspectos Genéticos:

Os afetados são do sexo masculino, enquanto que as mulheres são apenas portadoras do gene, porém clinicamente normais. A ocorrência de mulheres afetadas é rara, porque o tipo de casamento (mulheres afetadas ou portadoras, com homens afetados) não é compatível devido à mortalidade precoce dos homens afetados (Quadro 7.7).



- HEMOFILIA -

Já se conhecem mais de 100 características anormais cujos genes responsáveis estão no cromossomo X; por exemplo: Distrofia Muscular tipo Duchenne, raquitismo resistente à vitamina D, cegueira noturna etc.

Uma das características hereditárias mais conhecida é a hemofilia, doença caracterizada por sangramento excessivo, devido a uma deficiência de componentes do sangue responsáveis pela coagulação.

Existem 2 tipos de hemofilia: hemofilia A, com ausência de globulina anti-hemofílica, ou fator VIII, e hemofilia B ou Doença de Christmas, causada pela deficiência de um componente tromboplastínico (fator IX).

Até 1951, nenhuma mulher hemofílica (hh) havia sido observada, o que levou à conclusão de que as mulheres desse tipo morriam antes do nascimento.

Geneticamente, mulheres hh só podem aparecer do casamento entre homens hemofílicos e mulheres portadoras. No entanto, conhecem-se atualmente alguns casos de mulheres comprovadamente hemofílicas.

Hemofilia Tipo A:

A Hemofilia A é reconhecida como forma clássica e a Hemofilia B é denominada como doença de Christmas. São modelos clássicos de herança ligadas ao cromossomo X, localizada no braço longo do cromossomo X, de tal forma que a Hemofilia A, que é um defeito do fator VIII da cascata da coagulação, tem seu locus no segmento Xq28 e a Hemofilia do tipo B tem o locus no segmento Xq26, portanto, distante do locus da Hemofilia A e correspondente ao defeito de coagulação, devido a deficiência do fator IX.

O processo da coagulação segue uma sequência que respeita duas vias, onde vários fatores atuam para ter a resultante da coagulação sanguínea, numa sequência de atividades, convertendo a protombina em trombina e o fibrinogênio, com a atuação da trombina, em fibrina.

A Hemofilia clássica A ocorre entre 3 a 4 vezes mais que a Hemofilia B, tendo uma frequência de 1 a cada 10 mil nascidos vivos do sexo masculino e a maior parte dos casos corresponde a situações de mutação nova, por tratar-se de um gene muito grande. Esta taxa de mutação é relativamente

elevada, estando esta na ordem de 4×10^{-5} .

O quadro clínico é definido pelas hemorragias oriundas de pequenos traumas e até mesmo espontâneos. Com frequência, situações subclínicas passam despercebidas no lactente, mas na eventual agressão cirúrgica (circuncisão, herniorrafias), a emergência hemorrágica passa a ser o alerta do diagnóstico. Em outras situações a higiene bucal pode estar associada com sangramentos gengivais e, então, alertar quanto a deficiência do fator VIII. Observamos alguns casos de hemorragias nos corpúsculos articulares definidos como hemartroses, situações esta referidas na literatura como muito frequentes e cujo processo de resolução é responsável por deformidades articulares por fibroses recorrentes.

Os cuidados odontológicos devem ser precedidos visando a certeza de uma adequada coabilidade dos pacientes do sexo masculino, visto que o tempo de coagulação desta patologia é muito grande, assim como o tempo de tromboplastina parcial também o é, gerando, por conseguinte, severos casos hemorrágicos que são de difícil estancamento, para os quais o melhor tratamento é a reposição endovenosa do fator VIII.

Hemofilia Tipo B – Doença de Christmas:

A Hemofilia B é causada pela deficiência do fator IX e tem sua origem por uma variedade mutacional deste fator. É potencialmente detectada no diagnóstico pré-natal, assim como também é possível na Hemofilia A.

Sua incidência é de 1 para 30-40 mil nascimentos vivos do sexo masculino.

O quadro clínico é igual ao da Hemofilia A.

- DALTONISMO -

O Daltonismo foi descrito em 1794 na Inglaterra por John Dalton, que percebeu uma deficiência no seu potencial de discriminar variantes coloridas, entre o vermelho e verde.

Embora nosso espectro visual utilize fundamentalmente três cores básicas: Azul, vermelho e verde, somente a codificação do vermelho e do verde, são determinados por genes localizados do cromossomo X, enquanto que a cor azul tem seu gene no cromossomo VII, portanto este último muito raramente poderá expressar-se, visto que necessitará de dois alelos homólogos.

A sensibilidade a cores é caracterizada por genes de pigmentos retinianos, que estão nos cones. Na nossa retina existem mais de 100 milhões de foto-receptores, denominados bastonetes, que são sensíveis a quase todo espectro e contém um pigmento codificado por um gene do cromossomo III, chamado de rodopina. Como existem a determinação dos pigmentos de sensibilidade ao vermelho, verde e azul que estão nos cones, deve existir uma interação entre os três tipos de cones, muito provavelmente também com a rodopsina, de tal forma que alterações da codificação genética de um único tipo de cone, gera uma alteração de expressividade clínica variada à sensibilidade do pigmento que lhe é pertinente. Isto é, a situação denominada protanópia, caracterizada pela dificuldade de se enxergar a cor vermelha, gera a troca da cor vermelha pela verde, enquanto que a situação denominada

deuteranopia, ou deuteranopsia, que caracteriza a perda de acuidade para a cor verde e, conseqüentemente, gerando uma substituição desta pelo vermelho, são as situações expressas por alterações de uma proteína, denominada opscina que está ligada ao cromófolo derivado da vitamina A, responsável por grande parte dos pigmentos visuais, tendo um espectro muito sensível que diferencia a sensibilidade de uma ampla onda vermelha e uma onda verde média. O defeito dos protanópicos está na opsia para o vermelho enquanto que, para os deuteranópicos está na opsia defeituosa para o verde.

Os genes dos cones que tem pigmentos de sensibilidade para o vermelho são definidos como RCP, enquanto que os genes dos cones, que tem pigmentos de sensibilidade para o verde, são definidos como GCP e seus posicionamentos no cromossomo X estão muito próximos e acima do gene da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e acima do gene do fator VIII da Hemofilia A (Figura 7.68 a/b).

- DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD) -

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é caracterizada por episódicas crises hemolíticas em indivíduos do sexo masculino que tiveram como histórico neonatal uma importante e prolongada icterícia e apresentam uma anemia hemolítica crônica que, na grande maioria das vezes, é agudizada por um estímulo ou fator ambiental.

Os fatores ambientais mais frequentemente reconhecidos são: A indução hemolítica pelo ácido acetil salicílico, primaquina, sulfonamidas e caracteristicamente pela ingestão de feijão do tipo fava (*ver Capítulo 13- "Farmacogenética"*), devido a presença de alguns derivados glucosídeos do tipo diviscina, que atuam na G6PD, desencadeando uma anemia hemolítica (*ver Capítulo 13- "Farmacogenética"*). Existem nas pessoas que apresentam pelo menos uma destas variantes, sendo que o grupo étnico mais comprometido são os de origem africana, extremo oriente, países banhados pelo Mediterrâneo e, segundo Luzzatto, também no Brasil.

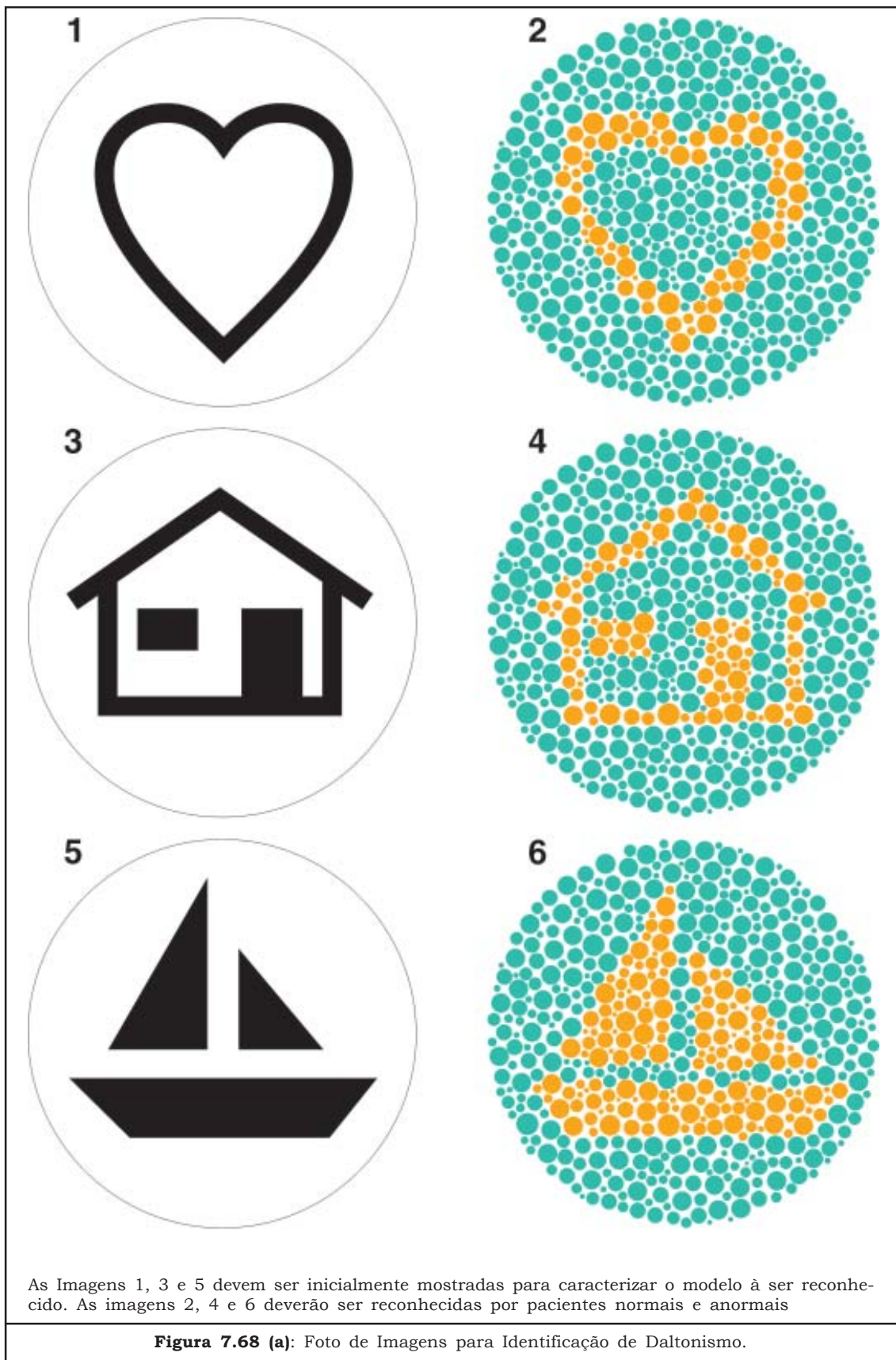
A localização gênica do G6PD é Xq28, constando 13 éxons e ocupando cerca de 18Kb.

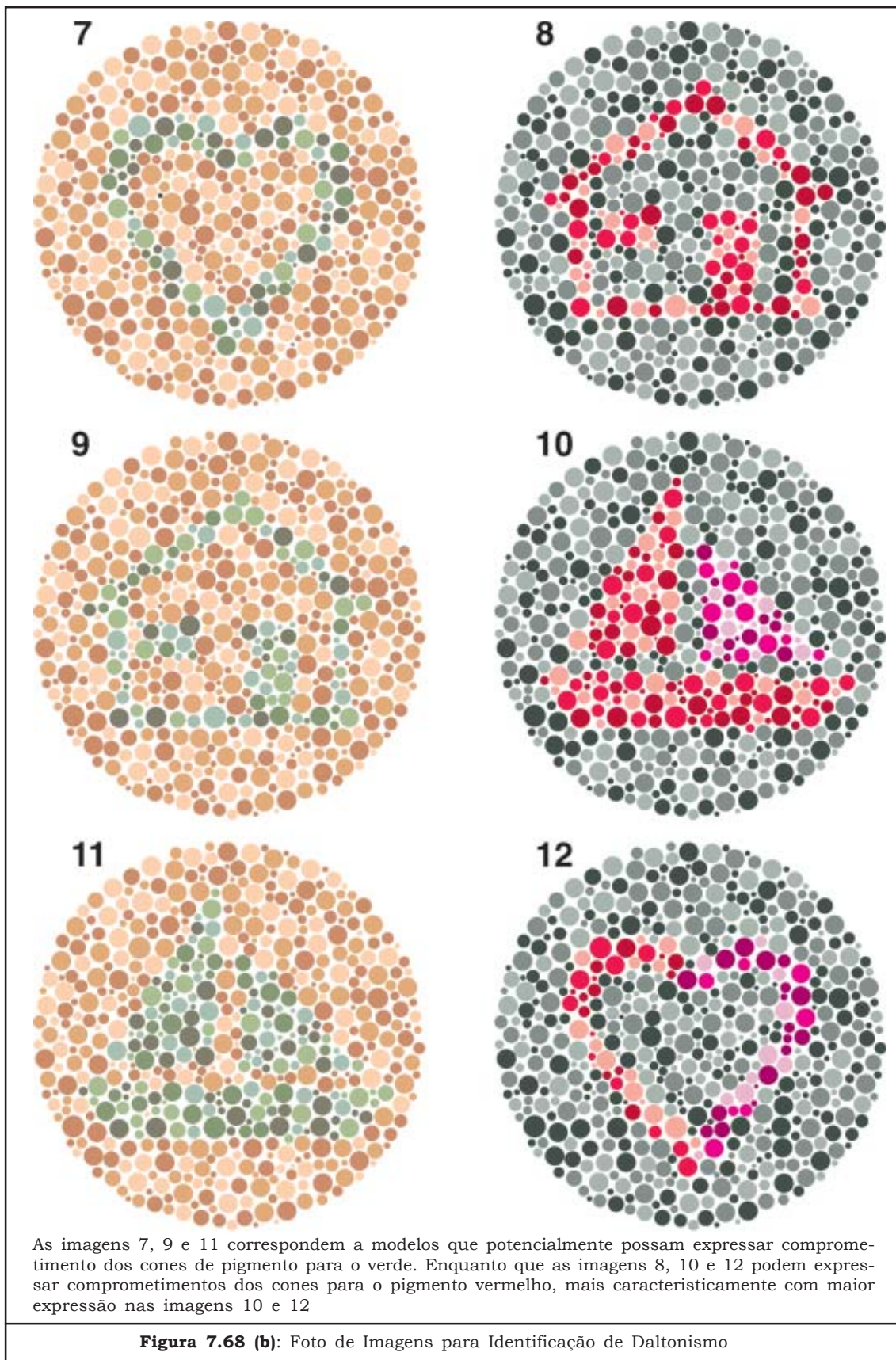
Há uma evidente relação no grupo étnico africano entre os portadores de malária e deficiência de G6PD (*ver Capítulo 13- "Farmacogenética"*).

- DISPLASIA ECTODÉRMICA -

As displasias ectodérmicas compreendem um elenco de patologias que provocam alterações na camada externa de células do embrião humano da ectoderme, durante o seu desenvolvimento, comprometendo todos os seus derivados como pele, unhas, dentes, pêlos glândulas sudoríparas, sebáceas lacrimais, mucosas e salivares (*ver Capítulo 5- "Embriologia – Biologia do Desenvolvimento"*).

Do ponto de vista genético, as displasias constituem uma entidade ampla e complexa, de etiologia variável, abrangendo cerca de 150 afecções, entre as quais 43 delas têm um padrão autossômico recessivo, afetando com mesmo grau de intensidade tanto homens quanto mulheres. Entre as restantes, sete são transmitidas por um gene recessivo ligado ao cromossomo





X, e as outras não estão bem esclarecidas.

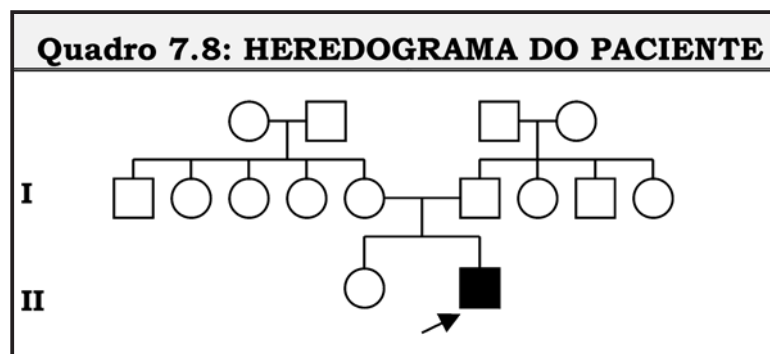
A mais conhecida é a síndrome de Chris-Siemens-Touraine (Figura 7.69), também chamada de síndrome da displasia ectodérmica hipodróica, cuja etiologia é um gene localizado no cromossomo X na região XqII-21.1, de modo que os indivíduos gravemente afetados são do sexo masculino, enquanto que as mulheres portadoras apresentam desde um forma mais benigna até a ausência de qualquer sinal da patologia, o que é explicado pela teoria de Mary Lyon da ativação de um dos cromossomos X.



Figura 7.69: Irmãos portadores da Síndrome de Chris-Siemens-Touraine.

Apresentação de um caso:

Criança com dois anos de idade, cor branca, possuindo as características clínicas da síndrome: Hipoidrose, hipotricose, hipodontia. Sua mãe refere um episódio de hipotermia (22 dias) logo após o nascimento e, em época de calor, a criança fica avermelhada. Não foram notados quaisquer sinais de comprometimento intelectual e a criança é esperta, atendendo bem quando solicitada (Quadro 7.8).



O exame físico revela que a pele se apresenta lisa, fina, com alguns nevos pigmentados (manchas) no nariz e no dorso e dermatites eczematosas em algumas regiões do braço. A face apresenta nariz em sela, bossa frontal, lábios grossos, orelhas malformadas, arcadas supraciliares saliente e rugas ao redor dos olhos. Os cabelos, os cílios e as sobrancelhas são raros e finos, e o corpo não apresenta penugem normal (Figura 7.70). As glândulas sudoríparas e lacrimais são hipoplásicas, havendo xerostomia pela redução das glândulas salivares. Episódios de otite são frequentes, com purgação constante, ocorrendo também uma rinite persistente.

A mãe refere criança com suscetibilidade a resfriados e alergias e que demora para evacuar, o que é explicado pela hipoplasia de glândulas mucosas, que provoca dificuldades respiratórias e infecções pulmonares. Também é referida pela mãe história de uso de anticoncepcionais por dois anos durante a sua vida, negando o uso de drogas teratogênicas e exposição à irradiação ionizante durante a gestação. Demais questionamentos durante a gravidez sem intercorrentes.

Não há antecedentes familiares de casos semelhantes e nem doenças importantes na família.



Figura 7.70: Aspecto facial do paciente: Hipotricose, projeção das bossas frontais, nariz em sela, hipoplasia maxilar e lábios protuberantes.

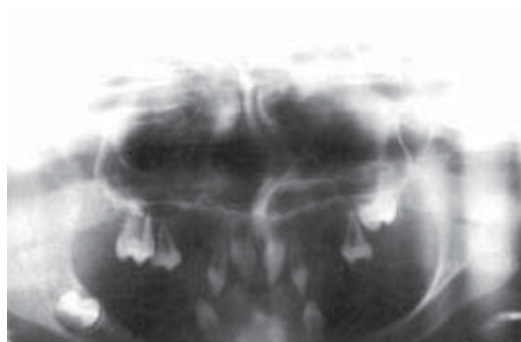
Manifestações Orais

Há uma redução no número e na forma dos dentes (hipodontia), com o aparecimento de dentes conóides, estando presentes apenas os incisivos centrais superiores decíduos (Figuras 7.71 e 7.72).

Devido a uma redução na dimensão vertical do terço inferior da face, fica perturbada a relação entre a maxila e a mandíbula.



Figura 7.71: Manifestações orais de um paciente com dentes conóides por Displasia Ectodérmica.



Figuras 7.72: Ortopantografia de portador de Displasia Ectodérmica com uma expressão panorâmica de sua dentição.

Aspectos Genéticos:

O paciente possui genitores e irmã normais, não ocorrendo casamento consanguíneo. Não foi verificada a ocorrência de nenhum outro caso nos membros da família, nem por parte materna nem paterna. sua mãe é clinicamente normal, mas, se o gene estiver localizado no cromossomo X, transmite o defeito para 25% de seus descendentes, sendo que somente os meninos serão afetados. Porém, em se tratando de herança autossômica recessiva, já que seu pai não apresenta qualquer sinal clínico, sendo ambos heterozigotos, o risco de recorrência é de 25% para ambos os sexos.

Devemos considerar ainda a possibilidade de uma mutação no óvulo, situação em que o risco para nascimento de novos afetados será desprezível.

Diagnóstico Diferencial:

Considerando-se a grande variedade etiológica, o diagnóstico diferencial baseia-se não só nos parâmetros clínicos, mas também nos padrões de herança.

- SÍNDROME DE MARTIN BELL (X FRÁGIL) -

Este defeito foi inicialmente caracterizado em 1969 por Lubus, que descreveu a associação de comprometimento intelectual ligado ao sexo com o achado de um cromossomo X “marcador”. Lubus chegou a esta conclusão através de observações de uma família, na qual existiam membros do sexo masculino com comprometimento intelectual em três gerações. Todos estes homens afetados tinham o que ele chamou de marcador do cromossomo X: Uma constrição perto do final do braço longo produzia uma fina haste, estendendo-se da porção distal do cromossomo como um satélite. Aparentemente a área de constrição é frágil, por ocorrerem quebras mais frequentes neste ponto.

Em 1977, Sutherland mostrou que um cromossomo X marcador poderia ser identificado em meios de cultura deficientes em ácido fólico e timidina. Até 1990, foram realizadas três conferências sobre a “síndrome do X-frágil” (Fra-X). Segundo a maioria dos trabalhos, o Fra-X deve ser considerado como causa hereditária mais comum de comprometimento intelectual com expressão clínica polimorfa, acometendo principalmente homens e muito provavelmente tendo uma frequência igual ou maior à síndrome de Down, cerca de 1 para cada 1.000 nascimentos.

Em estudos nos quais a análise citogenética de pacientes do sexo masculino com comprometimento intelectual tenha sido realizada, sem seleção prévia de indivíduos, o diagnóstico de Fra-X foi constatado em cerca de 3%. Acredita-se que aproximadamente 20% dos homens com comprometimento intelectual de etiologia não ambiental sejam portadores de Fra-X. Isto implica em que todo indivíduo do sexo masculino portador de comprometimento intelectual sem uma etiologia claramente definida deverá ter uma avaliação citogenética para uma possível identificação do Fra-X. Esta identificação passa a ter maior importância à medida que já se possa realizar um diagnóstico pré-natal confiável.

A síndrome tem expressão variável em heterozigotos, especialmente no sexo feminino. Número significativo de homens não afetados transmite o cromossomo X frágil, sem exibir o cromossomo anormal. Isto pode ser explicado por um autossomo ao gene que se alterou suprimindo a condição homozigótica.

O comprometimento intelectual está presente na maioria (80%) dos homens heterozigóticos afetados e em cerca de 20% de mulheres heterozigóticas e nessas com expressão variável de comprometimento, habitualmente menos severo. Vinte por cento das mulheres, apesar de possuírem o gene defeituoso, não tem sintomas evidentes.

O comprometimento intelectual é de moderado a severo, com coeficiente de inteligência <50 em 25% dos casos e parece agravar-se com a progressão da idade. O atraso no desenvolvimento da linguagem ocorre na maioria dos indivíduos. Há uma dislalia, ecolalia (fala desordenada e repetitiva) e dislexia na grande maioria dos casos. Em 25%, ocorre retardo do desenvolvimento motor, observando desde o primeiro ano de vida, acompanhado de hiperreflexia, hiperatividade, instabilidade emocional, agressividade e até automutilações. Aproximadamente 15% tem atitude “like autista”, evitam o contato ocular e fazem *flapping* de mãos e outros movimentos estereotipados. Estima-se que cerca de 7% de todos os meninos autistas sejam portadores do Fra-X.

O prolapso de valva mitral foi encontrado em 80% dos casos (*ver Capítulo 15- “A Genética das Cardiopatias Congênitas”*) e hipertrofia ventricular em 15%. Há presença de palato ogival, palato fissurado, maloclusão, também foram descritos assimetria do diâmetro da coroa dentária e sulco lateral palatino proeminente.

Entre as mulheres heterozigóticas, 60% eram normais, 10% apresentavam psicose e 30% oligofrenia (das quais 20% evoluíram para a psicose). Cinquenta por cento delas não apresentavam o cromossomo marcador e 20% apresentavam alterações dismórficas observadas em homens.

Os pacientes portadores desta síndrome habitualmente tem alta estatura e história de peso ao nascimento de >4kg. Pode haver uma discreta microcefalia. É frequente uma constituição macrossômica e o estirão puberal pode ser bastante intenso (Figura 7.73). Raramente pode ser detectada macroorquidia (20%) antes da puberdade, mas é evidente em 80% dos meninos púberes. São importante as medidas rotineiras do volume testicular para a caracterização da macroorquidia, principalmente em meninos pré-púberes (Figura 7.74). O diagnóstico pode ser difícil devido à grande variabilidade da expressão clínica. Os dados que devem chamar mais a atenção, além do comprometimento intelectual e distúrbios de conduta, são:

Orelhas grandes, prognatismo, face triangular (Figuras 7.75 a/b), macrossomia, cardiopatia e macroorquidia.

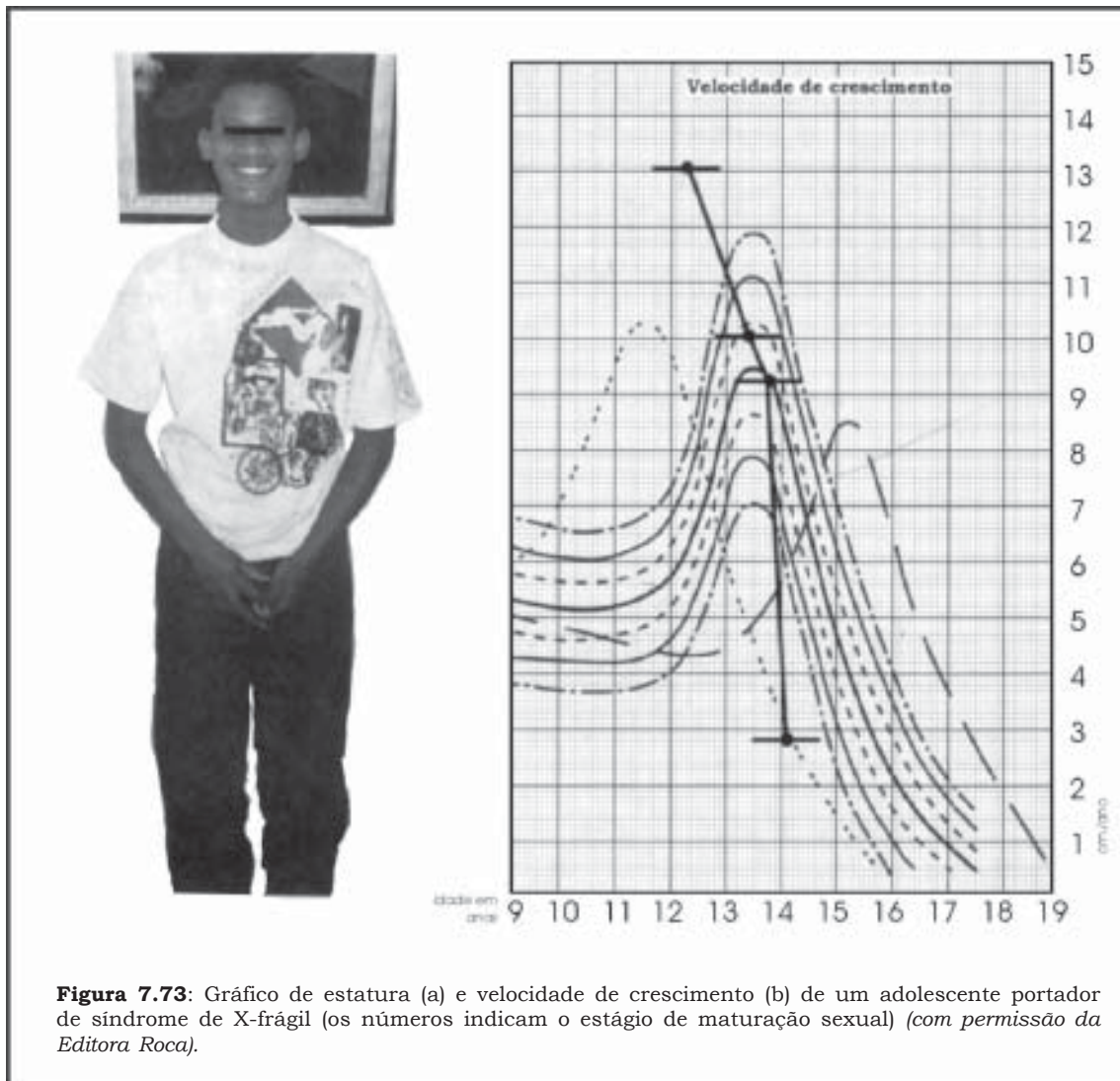


Figura 7.74: Testículos macroorquídico (35mL) de um adolescente portador de Fra-X (comparado com o modelo de 25mL do orquidômetro) que pode ser avaliado pelo método gráfico de volume testicular de Eugênio Chipkevitch (com permissão da Editora Roca).





Figura 7.75 (a): Aspecto da expressão clínica facial. Perfil de portador de síndrome de Martin-Bell.



Figuras 7.75 (b): Aspecto da expressão clínica facial (frente).

O sítio frágil é evidente só em cromossomos que crescem durante um período longo (até 96 horas) em meio com deficiência de ácido fólico e elevado pH. Vários agentes, como metotrexato, aminoptirina, metionina, fluorodesoxipuridina e trimetoprim foram adicionados em culturas para melhorar a expressão do sítio frágil do cromossomo X (Figura 7.76). O ar seco também tem incrementado os meios de cultura. A expressão do Fra-X foi encontrada em somente 50% das genitoras de meninos afetados e nelas a alteração pode ser encontrada em apenas 1,5-4% das células. Tanto no homem quanto nas mulheres heterozigóticas, os exames podem resultar em negativos. Atualmente, vários laboratórios de pesquisa sugerem que sejam utilizados pelo menos dois sistemas de indução para melhorar a expressão do sítio frágil e que sejam examinadas pelo menos 100 células em homens e 150 em mulheres (Figura 7.76).

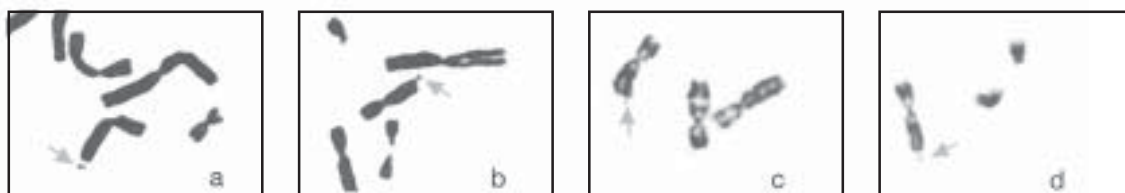


Figura 7.76: Sequência de situações que podem expressar-se no exame citogenético da evidência do sítio frágil do Xq27.3.

Estudos citogenéticos tem sido utilizados para o diagnóstico pré-natal do Fra-X, com coleta do material realizada por amniocentese ou por punção de vilo corial. O diagnóstico tem sido feito com uma frequência similar à da síndrome de Down.

Ainda não existe tratamento específico para pacientes com esta síndrome. É aconselhável uma abordagem multidisciplinar para o manejo da deficiência e dos problemas múltiplos destes pacientes. A presença do autismo ou psicose adicionam sérias dificuldades ao tratamento. Muitos pacientes requerem um ambiente educacional especializado, com orientação psicopedagógica e acompanhamento psiquiátrico.

A eficácia do ácido fólico não foi comprovada, desde a expectativa criada pela comunicação de Lejeune em 1986, que sugeria a melhora da inteligência e do comportamento com o uso de ácido fólico. Os resultados não tem sido confirmados por outros serviços.

Amplificação Gênica:

Com os recentes avanços da Biologia Molecular foi esclarecido que o gene FMR-A, responsável pela aparição do sítio frágil localiza-se no cromossomo X, perto da zona de quebra. Esse gene contém uma região de DNA que é rica em citosina e guanina formulada por Triplets CGG. Enquanto as pessoas normais apresentam de 6 a 50 repetições dos trinucleotídeos, os indivíduos que tem o número de repetições entre 50 a 200 são classificados como pré-mutação sem manifestações clínicas, mas podem evoluir para uma mutação em uma geração futura. Não se sabe porque, mas os indivíduos que tem pré-mutação podem apresentar um aumento no número das repetições na meiose (gametogênese) materna, havendo uma ampliação dos trinucleotídeos, aumentando para acima de 200, tornando uma pessoa de mutação completa (Figura 7.77).

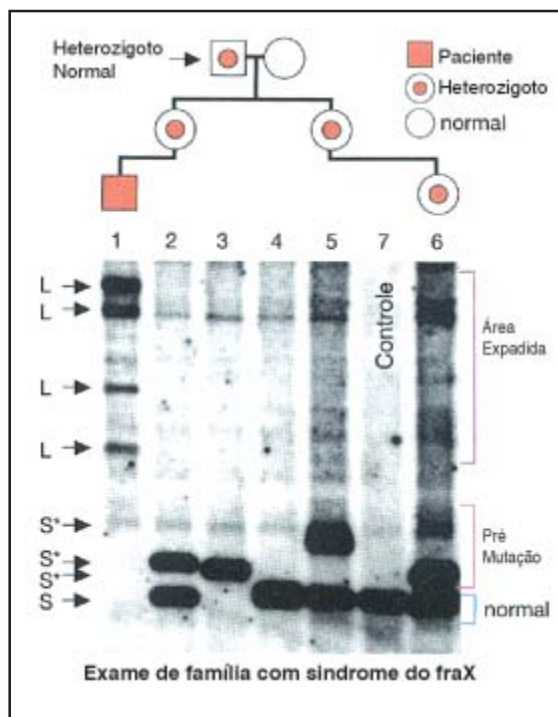


Figura 7.77: Montagem de heredograma de uma família portadora do sítio frágil do cromossomo X com o estudo molecular dos seus elementos, onde o afetado de n.º 1 é comparado ao controle n.º 7 e uma portadora do n.º 6 apresentando área de pré-mutação.

Quando a repetição aumenta para mais de 200 trinucleotídeos CGG favorece uma hipermetilação da citosina, que impede a translocação do DNA para o RNA e assim a expressão gênica será diminuída ou anulada e o gene FMR-1 fica inativado comprometendo a codificação da proteína respectiva, levando o portador do defeito cromossômico a apresentar sintomatologia clínica.

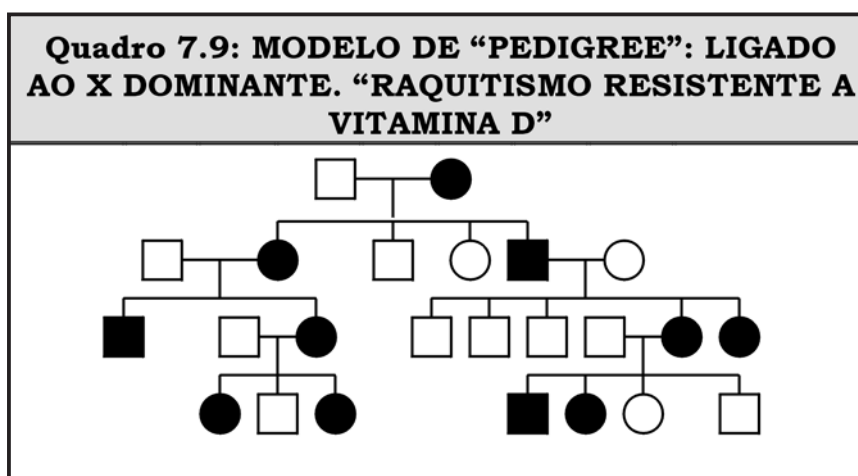
Nos homens normais, assim como naqueles que apresentam o cromossomo X frágil sem sintomatologia clínica, o DNA dessa região não se encontra metilado. Nas mulheres normais 50% do DNA dessa região encontra-se metilado, provavelmente devido ao fato de que parte desse DNA, localizado no cromossomo X, está inativado (quando ocorre a inativação de um cromossomo X, o seu DNA é normalmente metilado). Finalmente, nos homens afetados a totalidade da região rica em citosina e guanina encontra-se metilada. Nas mulheres afetadas, a metilação seria mais alta do que nas normais (50%).

Assim os estudos moleculares tem permitido elucidar os mecanismos associados à manifestação clínica da síndrome do cromossomo X frágil, assim como, providenciar métodos de diagnóstico para identificar os portadores assintomáticos dessa doença (ver capítulo 9 “Comprometimento Intelectual de Herança Ligada ao Cromossomo X”).

MODELO DE HERANÇA LIGADA AO X DOMINANTE

‘Herança Dominante Ligada ao Sexo’

- Ambos homem e mulher que carregam o gene mutante e expressam o caráter clínico;
- Mães heterozigóticas tem 50% de chances para transmitir o gene a qualquer um de sua prole (tanto homem, quanto mulher) (Quadro 7.9);
- O homem afetado por hemizigose transmite o gene para todas as suas filhas **e para nenhum de seus filhos homens;**
- A frequência gênica em mulheres é duas vezes maior do que em homens.



A Tabela 7.7 compara a prevalência do sexo, a transmissão entre os sexos e a expressão em ambos os sexos dos modelos de herança ligadas ao sexo com a autossômica dominante.

Tabela 7.7: COMPARAÇÃO ENTRE OS MODELOS DE HERANÇA LIGADAS AO X (LX) E AUTOSSÔMICA DOMINANTE (AD)			
	LX RECESSIVA	LX DOMINANTE	AD COM LIMITAÇÃO DO SEXO
Prevalência de sexo	Muito mais no M que no F	2 F /1 M	M > F
Transmissão de Homem para Homem	Nunca	Nunca	50% filhos (M) afetados
Transmissão Homem para Mulher	Todas as filhas (F) portadoras	Todas as filhas (F) afetadas	<50% das filhas (F) afetadas
Transmissão Mulher para Mulher	50% filhas (F) portadoras	50% de filhas (F) afetadas	<50% de filhas (F) afetadas
Expressão no Homem	Uniforme	Uniforme	Variável
Expressão na Mulher	Intermediária	Variável	Variável

F = feminino; **M** = masculino; **AD** = Autossômica Dominante; **LX** = Ligada ao Sexo

- INCONTINÊNCIA PIGMENTAR -

Aspectos Clínicos:

Incontinência pigmentar IP, é caracterizada por lesões de pele que seguem as linhas de Blaschko e pelo espectro das manifestações ectodérmicas e oftalmológicas. Apesar destas, IP não é uma doença tão séria como acreditava-se, pois a maioria dos pacientes adultos tem somente poucas e pequenas anormalidades de pele e dentes (Figura 7.78).

Figura 7.78: Incontinência pigmentar onde caracteriza-se segmentações de tegumento com pigmentação aumentada e de diferente textura que acompanha linhas que caracterizam a descrita sequência linear das lesões.



As lesões de pele, usualmente, começam no período neonatal como linhas e círculos de bolhas que envolvem lesões verrucosas. Estas desaparecem dentro de um ano, deixando uma clássica lesão “marmórea” pigmentada, redonda e alinhada, a qual murcha e desaparece por volta da 2ª década. Nos adultos, somente as lesões de pele remanescentes podem ser pálidas, sem pêlos, em linhas anidróticas atrás das pernas e se radiando para o vertex do couro cabeludo (Tabela 7.8).

Tabela 7.8: MANIFESTAÇÕES EXTRA-CUTÂNEAS DE INCONTINÊNCIA PIGMENTAR	
a) Tecido Ectodérmico	Alopécia e ausência de glândulas sudoríparas na pele afetada; Anadontia parcial; Dentes coniformes; Tumor nas unhas; Distrofia nas unhas
a) Oftálmica	Anomalia vascular na retina; Pseudoglioma; Catarata; Atrofia Ótica
a) Neurológica	Atraso; Epilepsia; Diplegia e tetraplegia espástica
a) Esquelética	Anomalias esqueléticas; Escoliose

Aspectos Genéticos:

IP é uma doença dominante ligada ao X, usualmente letal antes do nascimento e ocorre em homens, alguns casos descritos apresentam uma expressão atípica pela associação da síndrome de Klinefelter e presumivelmente foram protegidos por um cromossomo X extra; a maioria era de casos esporádicos e o defeito aumentava durante o começo da embriogênese como uma mutação genética.

Uma outra possibilidade é uma mutação da cromátide durante a gametogênese: Se uma mutação ocorre na metade dos pares de uma base, durante a divisão reducional final (meiose), os cromossomos passam para o feto incluindo 2 fitas de DNA, que não são exatamente complementares; desta maneira, advindos destas duas diferentes expressões, duas populações de células filhas são produzidas, uma normal e a outra contendo a mutação.

O gene foi mapeado no **Xp11** baseando-se em vários pacientes com translocação autossômica X deste locus, mas estudos ligados a este mapeamento falharam na confirmação desta localização em famílias afetadas. É mais provável que haja duas mutações IP: Uma do **Xq28**, a qual causa IP familiar e uma outra do **Xq11.21**, a qual causa a maioria das doenças esporádicas severas. Entretanto, algumas famílias apresentam recombinações de ambos os locis.

As variantes clínicas cutâneas expressam-se a partir dos estágios de diferenciação intimamente relacionados com a faixa etária onde, do nascimento até as 2 primeiras semanas, evidenciam-se vesículas de arranjo linear com lesões papulosas e maculares eritematosas, principalmente em

troncos e membros; enquanto que a partir da 2ª a 6ª semana há uma organização destas lesões com formações de lesões verrucosas, papulares e hiperqueratóticas; por volta do 3º ao 6º mês estas lesões adquirem uma hiperpigmentação linear, que são definidas como **linhas de Blaschko**; e a partir da 2ª a 3ª década ocorre a presença de áreas de hipopigmentação que substitui as áreas de hiperpigmentação, havendo uma atrofia folicular que acarreta alopecias em 30% dos casos.

Os comprometimentos unguiais ocorrem entre 5 a 10% dos casos, enquanto que os comprometimentos odontológicos, caracterizados pela anadontia e dentes cônicos (similares às expressas na displasia ectodérmica hipodróica), ocorrem em 66% dos casos, tendo uma prevalência, tanto na dentição decídua quanto na permanente.

O comprometimento oftalmológico, caracterizado por atrofia ótica, estrabismo, catarata, ocorrem em cerca de 30% dos casos e na mesma frequência há um acometimento do sistema nervoso central (*ver Capítulo 17- “Genética e Oftalmologia”*).

MODELO DE HERANÇA MITOCONDRIAL **‘Genoma Mitocondrial’**

As mitocôndrias são estruturas celulares onde ocorrem reações químicas relacionadas com a produção de energia na forma de ATP, em virtude de possuir o seu próprio DNA e um equipamento para a síntese protéica. Em um determinado momento da evolução dos seres vivos, bactérias teriam penetrado numa célula eucariótica, estabelecendo uma relação simbiótica com a mesma que, por ser vantajosa, teria sido conservada (Figura 7.79). As mitocôndrias são as únicas estruturas que contêm a informação genética separada do DNA nuclear, representado pelo DNA mitocondrial (DNA mt), que é herdado exclusivamente do organismo materno e portanto sua transmissão não está de acordo com as leis de Mendel. Está presente na matriz mitocondrial de duas a dez cópias e codifica um pequeno grupo de proteínas que faz parte de complexos enzimáticos da cadeia respiratória. Sua forma é circular e foi demonstrada sua relação evolutiva com o DNA nuclear pela presença de sequências homólogas.

O DNA mt é formado por duas cadeias de hélice simples, sendo que a maior é mais pesada e a menor é leve (Figura 7.79).

Os gametas não transportam de forma similar os genes mitocondriais ao zigoto, considerando-se principalmente que é na porção intermediária do espermatozóide que estão suas mitocôndrias, sendo que esta porção estará degenerando-se sem chegar ao zigoto. Por outro lado, o ovócito apresenta grande quantidade de mitocôndrias as quais serão exclusivamente de conteúdo da carga do zigoto, justificando que é a mãe que transfere através do seu óvulo a herança mitocondrial (Tabela 7.9). Tendo em vista que não é uma única mitocôndria que está no óvulo, todas as mitocôndrias contidas no ovócito transportam milhares de genomas mitocondriais que não são, necessariamente, iguais, visto que a grande frequência de mutação do DNA mitocondrial é dez vezes mais elevada que a do DNA nuclear, principalmente devido ao sistema de reparação do DNA mitocondrial ser muito menos sofisticada.

Tabela 7.9: CARACTERÍSTICAS DE HERANÇA MITOCONDRIAL	
Características	Descrição
Modelo de Herança	Materna
Expressão	Variável, com expressão vinculada a comprometimento energético tecidual
Manifestação	Afecções da fosforilação oxidativa com injúria e morte celular, similar à manifestação do tipo Erros Inatos do Metabolismo (EIM)

Consideramos que a heterogeneidade dos genomas mitocondriais é denominada de heteroplasmia e esta aumenta de acordo com o desenvolvimento do organismo pela hiperplasia celular dos diferentes tecidos em sítios específicos que são determinados pela idade.

Os quadros clínicos relacionados com as deficiências enzimáticas são heterogêneos: Paralisia do globo ocular, epilepsia, distúrbios hormonais, cegueira, surdez e deficiência na condução do impulso cardíaco. Mas todas elas apresentam dois sinais típicos (Tabela 7.10):

- 1- Acidose láctica, refletindo um bloqueio na utilização de piruvato que entra na mitocôndria;
- 2- Proliferação mitocondrial e aumento de seu tamanho, no interior das células musculares, apresentando também um grande número de inclusões cristalinas.

Tabela 7.10: ANORMALIDADES CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS ASSOCIADAS A MITOCONDRIOPATIAS					
ANORMALIDADES	MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS			MANIFESTAÇÕES EXTRA HEPÁTICAS	
	ao nascimento	De 1 a 3 meses	de 15 a 24 meses	de 1 a 3 meses	de 12 a 18 meses
Hipoglicemia	+	+	+	-	-
Falência hepática	+	Tardio	Tardio	-	-
Reflexo gastroesofágico	+	+	Tardio	+	+
Anorexia	+	+	Tardio	+	Tardio
Degeneração com infecção	+/-	+/-	Elevado	-	-
Ataxia cerebelar	?	?	+	-	-
Encefalopatia	-	+	+	Tardio	Tardio
Aciduria dicarboxilica	+	+	+	-	-
Acidemia Láctica	Variável	+	Tardia	Variável	Variável
Cardiomiopatia	-	-	-	?	-
CPK elevado	-	-	-	+	+
Fibrilação na eletrobiografia	-	-	-	+	+
Epilepsia mioclônica	+	+	+	+/-	-
Expressão heterogênea das manifestações hepáticas e extra hepáticas (sistêmicas) que devem alertar o clínico no possível diagnóstico de mitocondriopatia em diferentes faixas etárias.					

Os principais grupos de patologias expressadas e associadas pela presença de mutações do genoma mitocondrial são expressos na Tabela 7.11 (ver **Figura 7.79 Foto Montagem Mitocondrial item D**) e o mapeamento dos loci gênicos (Figura 7.80).

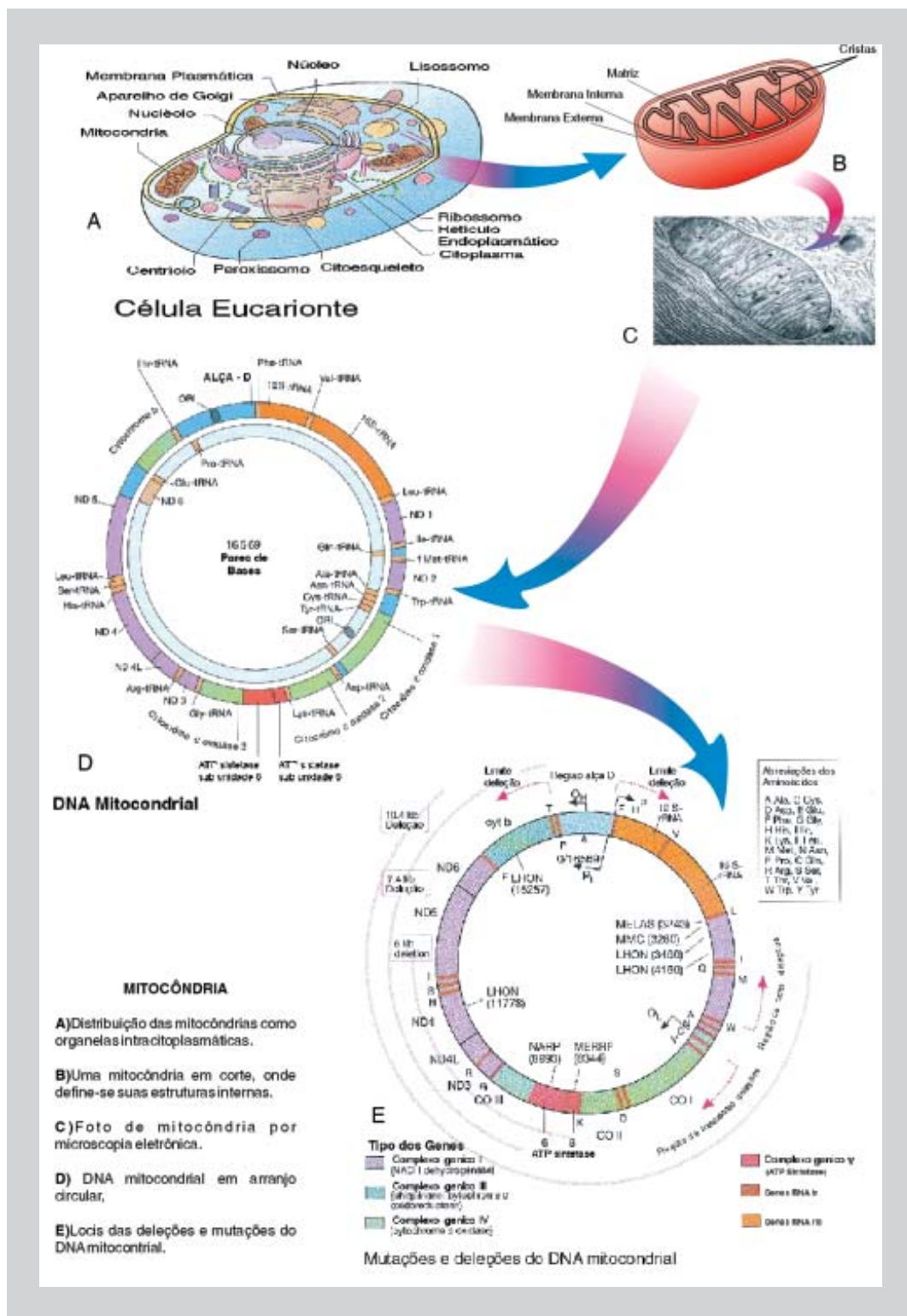


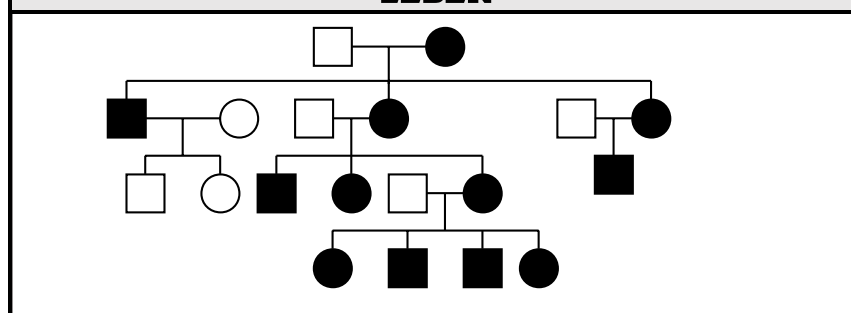
Figura 7.79: Foto Montagem da Mitocôndria (*adaptado e modificado de* CURLVER, W. K.; 1994

progressiva da acuidade visual até a sua expressão máxima de amaurose (cegueira). O quadro é de penetrância incompleta, de tal forma que só 50% dos homens é que são afetados e 10% das mulheres desenvolvem uma neuropatia. Geneticamente o DNA mt apresenta a substituição de uma base: Guanina por adenina, trazendo como consequência uma troca de aminoácidos (de arginina para nistidina) na proteína respectiva, comprometendo a atividade enzimática da cadeia respiratória.

Outros erros moleculares como a miopatia ocular e a Síndrome de Kearns-Sayre tem alguns sintomas em comum: Paralisação dos músculos que controlam os movimentos do globo ocular e proliferação mitocondrial em músculos esqueléticos.

Os que sofrem da Síndrome de Kerns-Sayre apresentam ainda baixa estatura, degeneração da retina e eventualmente distúrbios renais e hormonais e comprometimento intelectual.

Quadro 7.10: MODELO DE “PEDIGREE”: HERANÇA MITOCONDRIAL COM NEUROPATIA ÓPTICA DE LEBER



As doenças mitocondriais se manifestam pela redução de suprimentos energéticos e desde que a oxidação fosforilativa é a fonte primária de energia no cérebro, músculo, coração, fígado e pâncreas, esses órgãos são os mais afetados.

O conhecimento a cerca das doenças mitocondriais apresenta um avanço significativo na área da genética e provavelmente novas mutações serão descritas em casos em que ainda não foram possíveis as identificações dos erros genéticos.

HERANÇA MULTIFATORIAL

A Herança Multifatorial ou Poligênica, diz respeito às características quantitativas, que apresentam grande variação dentro da população e cujo resultado não pode ser explicado pela simples transmissão de um par de genes, mas por um sistema no qual intervêm vários pares de genes (poligenes), cujo efeito final é dado pela soma destes pequenos efeitos individuais associados a fatores do meio ambiente. Assim, a hereditariedade contribui com uma potencialidade, isto é, uma pré-disposição que associada aos fatores ambientais, podem determinar a característica em questão. Portanto a interação entre fatores ambientais adversos e uma tendência hereditária, determinada por vários pares de genes localizados em cromossomos

diferentes, chamados poligênicos, cujos efeitos são acumulativos (aditivos), isto é, não há dominância nem recessividade entre eles, mas cada um exerce seus efeitos individuais contribuindo com uma parcela do defeito, determinam o modelo de herança multifatorial.

A representação gráfica da distribuição dos fenótipos tende para uma curva normal (curva de Gauss) ou seja, há uma variação contínua na população com dois extremos, um máximo e um mínimo e entre eles uma distribuição gradativa, sendo que a maioria dos valores localiza-se ao redor da moda, mediana (Figura 7.81: Curva de Gauss).

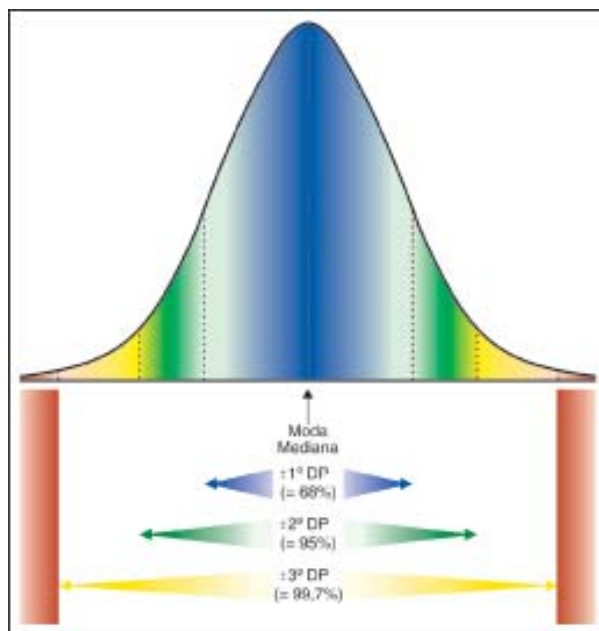


Figura 7.81: Modelo de Avaliação de Parâmetros Estatísticos. “Curva de Gauss” definindo campos limites dos desvios padrões regularmente utilizada.

Um exemplo de interações genético-ambientais é o lábio leporino (fissura labial) com ou sem palato fendido. Um indivíduo fissurado é caracterizado por meio de fendas parciais ou totais do lábio superior, unilaterais ou bilaterais, de posição paramediana. As fissuras podem comprometer a gengiva e se prolongar para cima até o nariz e para trás até o canal palatino superior, determinando também o palato fendido, que pode ser definido como pré ou pós forame. O defeito ocorre na formação da face por ocasião da 5ª a 8ª semana de vida embrionária (*ver Capítulo 16- “Fissuras Congênitas da Face e do Crânio”*). É importante enfatizar que as dificuldades da fonação, da alimentação e da fisiologia respiratória são evidentes, apresentando com frequência distúrbios do desenvolvimento pondero-estaturais correlacionados com este comprometimento, indicando um modelo terapêutico multi e poliprofissional (ortodontia, pediatria, cirurgia plástica, fonoaudiologia, psicologia e outros).

Várias características humanas como a estatura, o peso, a cor da pele, a impressão dermatoglífica e a inteligência, apresentam comumente uma distribuição na população, cuja curva lembra a forma de um sino. Quanto maior o número de loci envolvidos na herança, maior será o número de fenótipos diferentes e sua distribuição fica mais próxima de uma curva normal (Fig. 7.82).

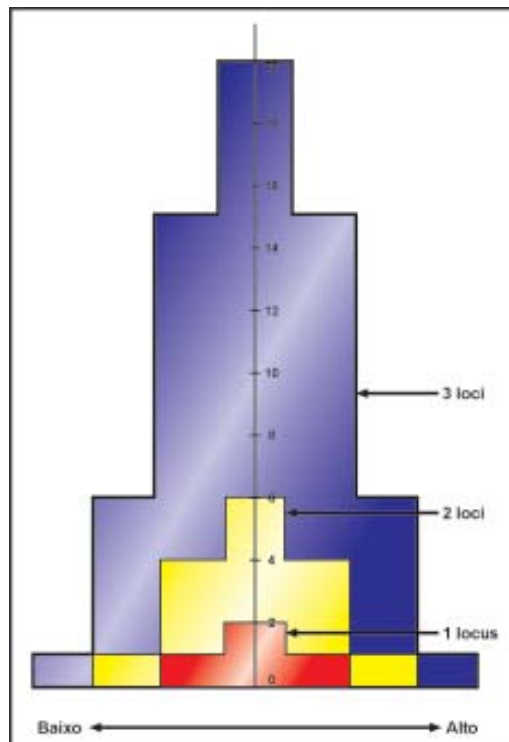


Figura 7.82: Número de loci envolvidos: Distribuição dos genótipos relacionados a estatura, caracterizados por 1, 2 e 3 loci cada qual com dois alelos de igual frequência.

O modelo proposto para explicar herança poligênica, apresenta uma diferença sexual na incidência das anomalias. Assim, um dos sexos deverá apresentar um maior número de fatores genéticos do que o outro, para expressar a característica, havendo portanto limiares diferentes na sua manifestação, nos homens e nas mulheres (Figura 7.83).

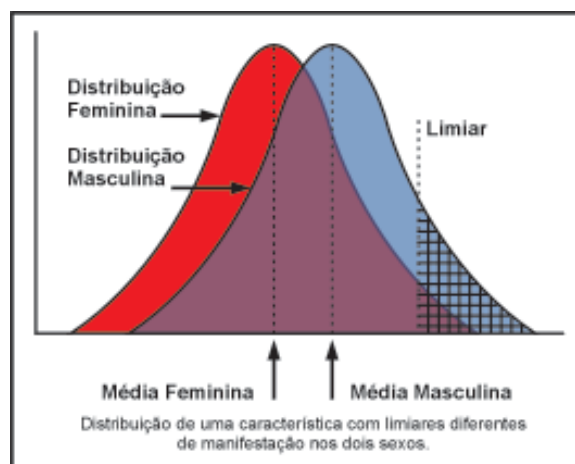


Figura 7.83: Distribuição de uma característica com limiares diferentes de manifestação nos dois sexos.

Observe que a média dos indivíduos de sexo masculino está mais próximo do limiar do que as do sexo feminino. Assim, num casal onde a mãe é afetad/a, por uma característica poligênica, o risco de nascer uma criança afetada é maior para o sexo masculino e menor para o sexo feminino.

Alguns modelos específicos citados na Tabelas 7.12, são evidentemente vinculados à condição do modelo multifatorial, principalmente quando sua expressão em gemelaridade monozigótica e dizigótica deixa claro o envolvimento ambiental na sua gênese, como por exemplo: A estenose hipertrófica do piloro, cujo diagnóstico é feito na grande maioria das vezes ainda no período de recém-nascido, que expressa-se 5 vezes mais no sexo masculino do que no feminino, de tal forma que a frequência ocorre em 5 de cada 1.000 nascimentos masculinos e 1 em cada 1.000 nascimentos femininos. A incidência aumenta em parentes de afetados do sexo masculino, mas também é igualmente aumentada em parentes de afetados do sexo feminino (Tabela 7.13). Isso indica que o limiar feminino é mais alto do que o masculino neste específico comprometimento, de tal forma que familiares de mulher afetada necessitam de uma maior proporção de genes hipoativos e, conseqüentemente, maior deslocamento da curva de distribuição das características que também dependem do sexo.

Tabela 7.12: CONDIÇÕES MULTIFATORIAIS COM DESPORPORÇÃO ENTRE OS SEXOS

CONDIÇÃO MULTIFATORIAL	PROPORÇÃO SEXUAL M/F
Estenose Hipertrófica do Piloro	5/1
Doença de Hirschsprung	3/1
Luxação Congênita do Quadril	1/6
Pés Tortos	2/1
Artrite Reumatóide	1/3
F = feminino; M = masculino	

Tabela 7.13: FREQUÊNCIA DE ESTENOSE HIPERTRÓFICA EM RELAÇÃO A PARENTESCO

Parente Masculino em relação ao Paciente Masculino	5%
Parente Feminino em relação ao Paciente Masculino	2%
Parente Masculino em relação ao Paciente Feminino	17%
Parente Feminino em relação ao Paciente Feminino	7%

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAND, E.B.; Thompson, W.; Elwood, J.H.; Cran, G.W. Evolution of measurement of maternal plasma alpha-fetoprotein levels as a screening test for fetal neural tube defects. *Brit. J. Obstet. GyGynaec.* 84: 574-577, 1977;
2. BEIGUELMAN, B. Citogenética Humana. 1ª. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. I v. 320p.;
3. BEUTLER, E., Nguyen, N. J., Henneberger, M. W.; *et al.* (1993) Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am. J. Hum. Genet.* **52** 85;
4. BUYSE, M.L. Prefácio de: Birth Defects Encyclopedia. Blackwell Scientific Publications, Cambridge, Massachusetts, USA, 1892 p., 1990;
5. CAFFEY, J.; (1952) GARGOYLISM (Hunter-Hurler disease, dysostosis multiplex, lipochondrodystrophy). *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **67** 715;
6. CHIPKEVITCH, E. "Puberdade & Adolescência: aspectos biológicos, clínicos e psicossociais". São Paulo: Roca, p.437-40, 1994;
7. CHIPKEVITCH, E.; Nishimura, R.T.; Tu, D.G.S. and Galea-Rojas, M. The Journal of Urology, U.S.A., vol. 156, 2050-53, December 1996;
8. DORFMAN, A., Lorincz, A. E.; (1957) Occurrence of urinary mucopolysaccharides in the Hurler syndrome. *Proc. Natl Acad.Sci.USA* **43** 443;
9. ELLEDER, M., Cihula, J.; (1981) Niemann-Pick disease (variant in sphingomyelinase deficient group) : neurovisceral phenotype (A) with an abnormally protracted clinical course three siblings. and variable expression of neurological symptomatology in three siblings. *Eur J. Pediatr*, **140** 323;
10. FISCH, R. O., Matalon, R., Weisberg, S., Michals, K.; (1991) Children of fathers with phenylketonuria: an international survey. *J.Pediatric*. **118** 739;
11. FREIRE-MAIA, N. Ecotermal dysplasias. *Human Heredity*, v.21, p.309-12, 1971;
12. FREIRE-MAIA, H. Tópicos de Genética Humana. 1ª. ed. São Paulo, Edusp, 1976, p.118-26;
13. FREIRE-MAIA, H.; Pinheiro, M. Displasias Ectodérmica. *Rev. Ciência Hoje*, v.13, p.57-62, 1992;
14. FROTA, P. O.; Otto, P. G.; Genética Clínica. Rio de Janeiro, Ed. Francisco Alves, 1975. 127p.;
15. GARROD, A.E.; (1908) Inborn errors of metabolism. The Croonian lectures. Lecture II. *Lancet* **2** 73;
16. GONZALES DE DIOS, J., Fernandes Tejada, E., Diaz Fernandes, M. C.; *et al.* (1990) Estado actual de la enfermedad de Niemann-Pick: valoración de seis casos. *An Esp. Pediatr.* **32** 143;
17. HAGBERG, B.; (1963) The clinical diagnosis of Krabbe's infantile leucodystrophy *Acta Pediatr. Scand.* **52** 213;
18. HORTON, W.A., Rotter, J.I., Rimoin, D.L., Scott, C.I., and Hall, J.G. (1978) Standard growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *American Journal of Disease in Childhood*, **136**, 316-9;

19. JANOCCHA, S.; Wols, W.; Srsen, S. *et al.* (1994) The human gene for alkaptonuria (AKU) maps to chromosome 3q. *Genomics* **19** 5;
20. JERVIS, G. A.; (1953) Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine oxidizing system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **82** 514;
21. JULLIANY, T.; Nason, P.; Luzzatto, L.: The Molecular Bases of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Trends in Genet.* 8:138-142 (1992);
22. KABACK, M., Lim-Steele, J., Dabholkar, D. *e al.* (1993) Tay-Sachs disease-carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. An international perspective, 1970 to 1993. *JAMA* **270** 2307;
23. KRAUS, J. P. (1990) Molecular analysis of cystathionine b-synthase - a gene on CHOMOSOME 21. *Clin. Biol. Res.* **360** 201;
24. LA DU, B. N.; Zannoni, V. G.; V. G.; Laster, L. and Seegmiller, J. E.; (1958) The nature of the defect in tyrosinase metabolism in alcaptonuria. *J. Biol. Chem.* **230** 251;
25. LIPSON, M. H., O'Donnell, J., Callahan, J. W.; *et al.* (1986) Ocular involvement in Nieman-Pick disease: Type b. *J. Pediatr.* **108** 582;
26. LOWRY, R. B., Renwick, D. H. G.; (1971) Relative frequency of the Hurler and Hunter syndromes. *New Engl. J. Med.* **284** 221;
27. MAROTEAUS, P., Lamy, M.; (1961) Opacities cornéennes et trouble métabolique dans la maladie de Morquio. *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* **6** 48;
28. MATOTH, Y., Fried, K.; (1965) Chronic Gaucher's disease: clinical observations on 34 patients. *Isr. J. Med. Sci.* **1** 521;
29. MCKUSICK, V. A. (1972) *Heritable disorders of Connective Tissue*, (4Th edn), C.V. Mosby Co., St. Louis, P. 521;
30. MELLO, E.S., Sabbagh-Haddad, A., Mugayar, L.R.. Síndrome de Hallermann-Streiff-François – Informe de tres casos clínicos y atención odontológica. *Ver. Fola/Oral*, Año III, n.º 7, p. 25-30, febrero 1997;
31. MONTAGUTELLI, X.; Lalouette, A.; Coude, M. *et al.* (1994) aku, a mutation of the mouse homologous to human alkaptonuria, maps to chromosome 16. *Genomics* **19**, 9;
32. MORRISON, A. N., Lane, M. (1955) Gaucher's disease with ascites: a case report with autopsy findings. *Ann. Intern. Med.* **42** 1321;
33. MORTON, N.E.; Crow, J.F.; Muller, H.J. – An estimate of mutational damage in man from data on consanguineous marriages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 42:855-863, 1956;
34. MOSS, C. & Savin, J. "Dermatology and the New Genetics". Blackwell Science Ltd, p. 15-7, 1995;
35. MULLER, H.S. *Acta. Genet.* 6: 157, 1956 em Beiguelman, B. Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações. Cap. IV Edart, São Paulo, Brasil, 1981;
36. MUSTACCHI, Z. *et al.* The Prejudice of Imagination Characterized by a Composite Picture on the Pre-Concept Image of Down Syndrome. *Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living"*, Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
37. MUSTACCHI, Z. *et al.* Didatic Model on Computer Graphics to the Understanding of the Down Syndrome Cause Mechanisms. *Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living"*, Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
38. MUSTACCHI, Z. *et al.* Weight and Height Profile of a Group of 4,360

- Down Syndrome Patients Analysed in Brazil. *Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living"*, Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
39. MUSTACCHI, Z. & Rozone, G. Síndrome de Down: Aspectos Clínicos e Odontológicos. CID Editora Ltda., São Paulo, 1990;
 40. NANCE, W. E.; Witkop, C. J.; and Rawls, R. F.; (1971) Genetic and Biochemical evidence for two forms of oculacutaneous albinism in man. *Birth Defects* **7** 125;
 41. O'BRIEN, J. S., Tennant, L. L., Veath, M. L.; *et al.* (1978) Characterization of unusual hexosaminidase assay. *Am J. Hum. Genet.* **30** 602;
 42. O'FLYNN, M. E.; HOLTZMAN, N. A., Blaskovics, M. *et al.* (1980) The diagnosis of pohenylketonuria. A report from the collaborative study of children tratment for phenylketonuria. *Am. J. dis. Child.* **134** 769;
 43. ORTEGA, L.K, Almeida, C.E.A.L., Natalino, N.R.S. Displasia Ectodérmica Anidrótica Hereditária. *Ver. Da APCD*, v.49, n.º 6, p.473-75, nov./dez. 1995.
 44. PENROSE, L. and Quastel, J. H.; (1937) Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem. J.* **31** 266;
 45. PERES, S.. Displasia Ectodérmica. *Temas sobre Desenvolvimento*, ano 2, n.º 12, p.8-10, mai/jun, 1993;
 46. PINTO JR, W.; Cavalcanti, D.P.; Magna, L.A.; Hackel, C.; Miguel, C.D.; Freire, S.S.; Veenstra, C.D.; Barriga, G.A.E.; Pavani, M.A.M.; Simões, S.L.; Frantz, N. – Diagnóstico pré-natal e genético. *Neurologia Infantil*, Belo Horizonte, ABEPI, 1987, pp 74-82;
 47. PYERITZ, R.E. (1985). Growth and antropometrics in tne Marfan syndrome. *Endocrine Genetics and Genetics of Growth*, pp. 135-40. Alan R. Liss, New York;
 48. RAMOS, D. C.; Moraes, E. Displasia Ectodérmica. *Rev. Odontol. Mod*, v.15, n7, p.18-23, 1988.;
 49. RAMSAY, M., Colman, M. A., M.A., Stevens , G.; *et al.* (1992) The tyrosinase-positive oculocutaneus albinism locus map to chromosome 15q11.2-q12. *Am. j. Hum. Genet.* **51** 879;
 50. SALINAS, C. F.; Genética Craneofacial. Washington, Organizacion Panamericana da la Salud, 1979.;
 51. SANTOS, V.I.M, Chilvarquer, L.W., Ando, T., Lascala, N.T.. Manifestações Buco-Faciais Observadas na Síndrome de Seckel. Relato Clínico de um Caso. *Ver. Assoc. Paulista de Cirur. Dentistas*, vol.45, n.º 4, p.541-43, julho/agosto de 1991;
 52. SCHNEIDER, E. L., Ellis, W. G., Brady, R. O.; *et al.* (1972) Prenatal Nieman-Pick disease: bichemical and histotologic examination of a 19-gestational-week fetus. *Pediatr. Res.* **6** 720;
 53. SCHUTGENS, R. B. H., Heymans, H. S. A., Wanders, R. J.A.; *et al.* (1986) Peroxisomal disorders: a newly recognized group of genetic diseases. *Eur. J. Pediatr.* **144** 430;
 54. SHIPLEY, J. M., Klinkenberg, M., Wu, B. M.; *et al.* (1993) Mutational analysis of a patient with mucoploysaccharidosis type VII, and identification of pseudogenes. *AmJ. Genet.* **52** 517;
 55. SLY, W. S., Quinton, B. A., McAlister, W. H., Rimoin, D. L.; (1973) b-Glucoronidase deficiency: report of clinical, radiologic and biochemical features f a new mucopolysaccharidosis. *J. Pediatr.* **82** 249;
 56. SMITH, D. W.; Atlas de Malformaciones Somáticas ens el Niño. 2a. e.

- Barcelona, Ed. Pediatrica, 1978, 324p.;
57. SUZUKI, Y., Schneider, E. L., Epstein, C. J.; (1976) *In utero* diagnosis of globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease. *J. Pediatr.* **88** 76.
 58. TRIGS-RAINE, B. L., Feingenbaum, A. S. J., Natowicz, M.; *et al.* (1990) Screening for carriers of Tay-Sachs disease among Ashkenazi jews: a comparison of DNA-based and enzyme-based tests. *New Engl. J. Med.* **326** 6;
 59. UPADHYAYA, M., Sarfarazi, M., Bamforth, J. S.; *et al* (1986) Localization of the gene for Hunter syndrome on the long arm of X-chromosome. *Hum. Genet.* **74** 39;
 60. VOLK, B. S., Schneck, L., adachi, M.; (1970) Clinic, pathology and biochemistry of Tay-Sachs disease, in *Textbook of Nerology*, (eds P. J> Vinken ad G. W. Bruyn), North Holland, Amsterdam, vol. 10, p. 385;
 61. WEINSTEIN, M.; Eisensmith, R. C.; Abadia, V. *et al* (1993) Molecular genetics of phenylalanine hydroxylase in North Africa Jews with phenylketonuria *Hum. Mutation* **90** 545;
 62. WHITLEY, B. B., Belani, K. G., Chang, P. N.; *et al.* (1993) Long term outcome of Hurler Syndrome following bone marrow transplantation. *Am. J. Hum. gent.* **46** 209;
 63. WHITLEY, C. B., Ridnour, M. D., Draper, K. A.; *et al* (1989) Diagnostic test for mucopolysaccharidosis I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. *Clin. Chem.* **35** 374;
 64. WICHERINK BOL, H. F., Boers, G. H., Drayer, J. I., Rosenbusch, G.; (1983) Angiographic findings in homocystinuria. *Cardiovasc. intervent. Radiol.* **6** 125;
 65. WIEDEMANN, H. r.; Kunz, J.; Dibbvern, H. Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas. 3a. ed. São Paulo, Manole, 1992. 456p..