



Doenças Hereditárias e Aconselhamento Genético

A Genética Humana e o Estudo das Doenças Hereditárias

As doenças hereditárias acometem cerca de 3-4% dos recém-nascidos e são responsáveis por um percentual bastante significativo da mortalidade infantil (Milunsky & Milunsky, 1997, p. 1). As doenças de etiologia genética podem ser classificadas em 3 grupos principais: (1) doenças gênicas simples, causadas por genes mutantes; (2) doenças cromossômicas, que envolvem falta, excesso ou rearranjo anormais de cromossomos e (3) doenças multifatoriais, que resultam da interação de vários genes, cada qual com um pequeno efeito, com fatores ambientais.

Dados recentes revelam que cerca de 6 mil doenças são desencadeadas por alterações gênicas (OMIM, 2000). As alterações cromossômicas são responsáveis por 60 ou mais síndromes identificáveis, além de responder por uma parcela significativa dos casos de malformações congênitas e retardo mental e desempenhar um importante papel na patogenia do câncer. Estima-se que estas alterações afetam 7 em cada 1000 nativos, 2% das gestações após os 35 anos de idade e cerca de 50% dos abortos espontâneos no primeiro trimestre de gravidez (Boue et al., 1975, p. 11).

Os avanços apresentados pela Genética Humana nos últimos anos têm levado a um melhor entendimento acerca da origem das doenças de etiologia genética, contribuindo de forma efetiva para que a Medicina se torne mais preditiva e preventiva (Jones, 1996, p. 777). Atualmente, além dos métodos tradicionais de citogenética (cromatina sexual, cariótipo com banda), técnicas moleculares, como *Southern blotting* e reação de polimerização em cadeia (PCR) vêm sendo amplamente usadas na identificação da etiologia

Raquel de Souza Gestinari**** • Maria do Carmo Machado Ferreira* • Marcelo Aguiar Costa Lima*
Raquel Tavares Boy** • Cíntia Barros Santos***
Maria do Perpétuo Socorro Gomes da Silva*****
Jussara Mendonça Santos***** • Gabriela dos Santos Esteves*** • Daniela de Almeida Franklin*** • Stênio Fernando Pimentel Duarte**** • Flávia Raquel Gonçalves Carneiro**** • Flávia Guerra Vieira**** • Elisabeth Maria Moura Duarte**** • Márcia Mattos Gonçalves Pimentel*.

Resumo

O desenvolvimento da Genética Humana nos últimos anos tem levado a um melhor entendimento quanto à origem das doenças de etiologia genética, que incidem expressivamente na mortalidade infantil. Atento a esta problemática e considerando as necessidades da comunidade em nosso Estado o Programa de Genética Humana da UERJ vem aplicando, como atividade extensionista, metodologias de última geração para diagnóstico de doenças hereditárias. O diagnóstico precoce resulta não somente num aconselhamento genético mais efetivo, como permite que estratégias de intervenção adequadas sejam estabelecidas, no sentido de direcionar terapias apropriadas.

Em sete anos de atuação, o Programa de Genética Humana realizou o atendimento clínico de mais de 2500 indivíduos e, através da investigação genética combinando diferentes metodologias, estabeleceu o diagnóstico de diversas síndromes em um percentual significativo de casos avaliados. O Programa ocupa, atualmente, uma posição relevante no quadro da Genética Humana em nosso país.

Palavras-chave: Genética Humana; Doenças Hereditárias; Aconselhamento Genético; Síndromes Genéticas.

* Professor da UERJ

** Geneticista clínica

*** Aluno de pós-graduação da UERJ

**** Aluno de graduação da UERJ

***** Técnica em análises clínicas

***** Bióloga

de uma variedade de doenças, permitindo um aconselhamento genético mais efetivo (Pimentel, 1999, p.94; Santos et al., 1999, p. 354; Mulatinho et al., 2000a., p. 283; 2000b, p. 67). O aconselhamento genético consiste de um conjunto de procedimentos que visa a informar e orientar indivíduos que apresentam problemas relacionados com a ocorrência ou risco de recorrência de uma doença genética em sua família (Beiguelman, 1979, p. 136). Faz parte destes procedimentos o estabelecimento do diagnóstico, da etiologia, do prognóstico e dos riscos de recorrência (Borges-Osório et. al., 1993, p. 371).

A Importância de um Serviço de Genética Humana

Apesar de a maioria das doenças de etiologia genética não ter cura, uma série de terapias, condutas educacionais e medicamentos apropriados podem ser indicados a partir do diagnóstico firmado, permitindo a maximização dos potenciais de cada indivíduo acometido. Os esclarecimentos prestados permitem um melhor entendimento sobre a evolução da doença e seu risco de recorrência. Torna-se, portanto, imperativo a implantação de Serviços de Genética Humana que, atuando junto aos hospitais de rede pública, permitam à população ter acesso ao diagnóstico e ao aconselhamento, promovendo uma melhoria na qualidade de vida da comunidade (Pimentel et al., 1998, p. 191).

No Brasil existem apenas 33 serviços de Genética Médica, que fornecem orientação genética visando a diminuir o impacto destas doenças na população (Llerena, 1999, p. 5). Atento a esta problemática, o Programa de Genética Humana da UERJ, aplicando conhecimentos e processos gerados na Universidade, objetiva melhorar a detecção de doenças de etiologia genética, oferecendo aos indivíduos portadores destas desordens acompanhamento clínico, exames laboratoriais e aconselhamento genético, e estabelecer metodologias que possam ser usadas de forma rápida e segura para diagnóstico. O público-alvo que se beneficia das atividades oferecidas é constituído por recém-nascidos com malformações congênitas; portadores de deficiência mental, dificuldade de aprendizado, déficit de atenção, alterações comportamentais, hiperatividade, atraso de desenvolvimento ou autismo; casos de genitália ambígua ou sexo indefinido; casais com histórico de perdas

gestacionais recorrentes ou infertilidade e indivíduos com história familiar de doenças genéticas.

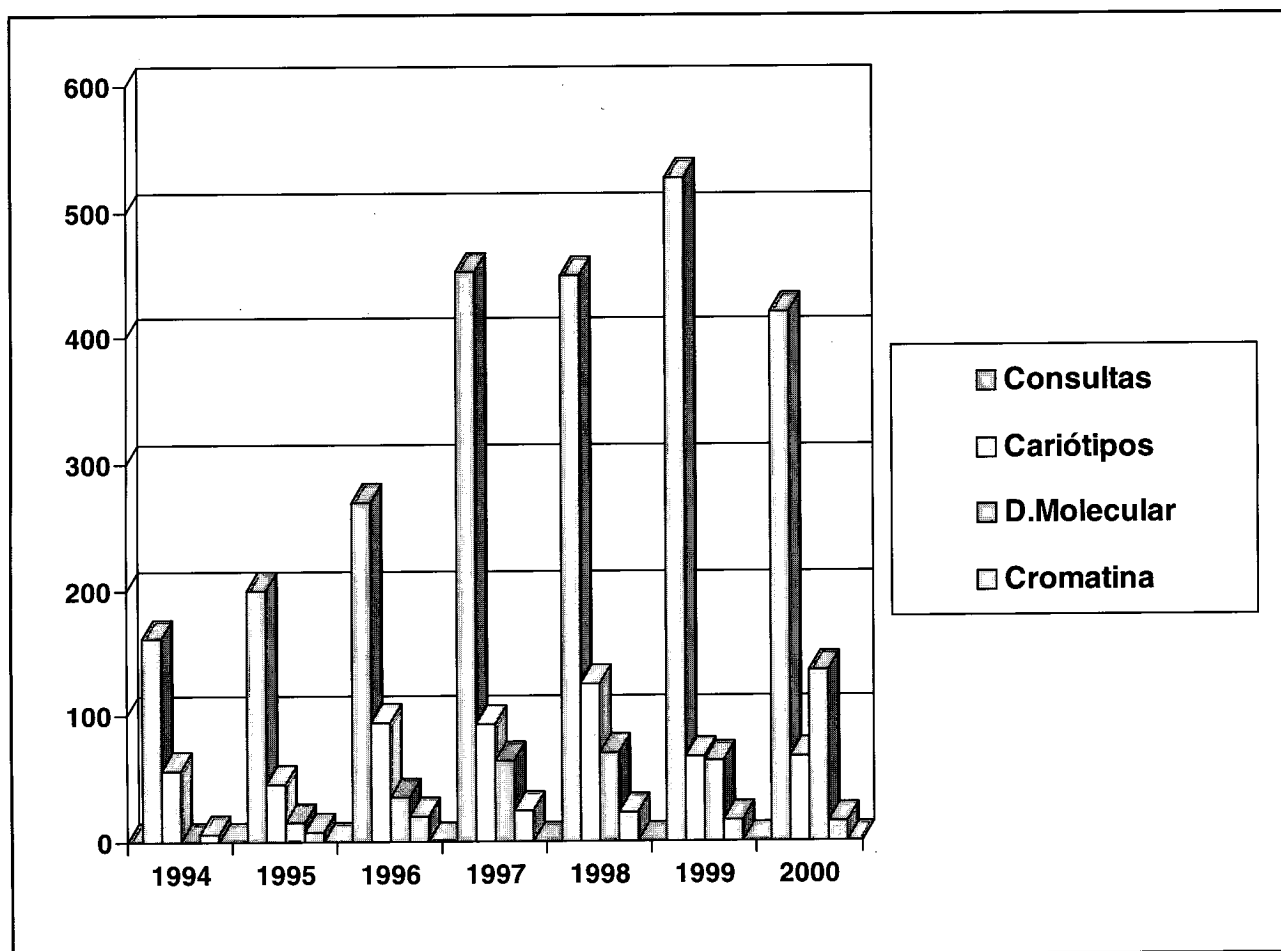
A Citogenética e a Genética Molecular Aplicadas ao Diagnóstico de Doenças Hereditárias

O Programa de Genética Humana da UERJ oferece avaliação por um geneticista clínico, testes laboratoriais e aconselhamento à comunidade de nosso Estado. Este Programa, como atividade extensionista da UERJ, tem contribuído para melhorar a detecção de doenças de etiologia genética, negligenciadas por inexistência de diagnóstico, permitindo o estabelecimento de prognósticos fundamentados capazes de orientar procedimentos de vigilância médica. Em sete anos de atuação, foi realizado o atendimento clínico de mais de 2500 indivíduos e, através da investigação genética combinando diferentes metodologias, foi possível estabelecer o diagnóstico de diversas síndromes em um percentual significativo de casos avaliados, tendo sido conduzidos exames citogenéticos e moleculares em cerca de 650 indivíduos (Pimentel et al., 1998, p. 191 ; Franklin et al., 1999, p. 340 ; Santos et al., 1999, p. 354).

As análises genéticas realizadas pelo Serviço de Genética Humana da UERJ são realizadas em duas etapas: i) avaliação clínica do paciente com levantamento do histórico familiar e análise de dermatóglifos e ii) solicitação de exames genéticos específicos e outros exames complementares.

A avaliação citogenética utiliza a análise cromossômica através de cultura de linfócitos com bandeamentos GTG e CBG, buscando identificar anomalias numéricas ou estruturais. A análise de cromatina sexual é realizada através da avaliação de esfregaços de mucosa oral. Já os estudos moleculares, para diagnóstico da Síndrome do X frágil e do retardo mental FRAXE, envolvem a análise direta do DNA utilizando as técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e de *Southern blotting*.

As aberrações cromossômicas responderam por 12% dos casos, sendo mais freqüentes as anormalidades numéricas (85%) em relação às estruturais (15%). A avaliação molecular revelou a ocorrência de retardo mental X frágil em 8% dos 300 indivíduos analisados. Nenhum caso de retardo mental FRAXE foi observado.



A crescente demanda observada pelos serviços oferecidos reflete a necessidade de estabelecimento de Serviços de Genética Humana para atender a população.

Conclusão

A posição ocupada pelo Programa, atualmente, no quadro da Genética Médica é de vital importância para dezenas de Instituições, Secretarias de Saúde do Estado e hospitais da rede pública (Municipal, Estadual e Federal). Desta forma, consideramos que estes estudos, realizados em paralelo com a investigação clínica, têm contribuído para melhorar a detecção de doenças de etiologia genética, permitindo que um maior número de pessoas se beneficie do aconselhamento genético.

Referências Bibliográficas

- BEIGUELMAN, B.. O aconselhamento genético. *Ciência & Cultura*, n. 31, p. 136-146. 1979.
- BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. *Genética Humana*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 415p.
- BOUE, J.; BOUE, A.; LAZAR, P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, v. 12, p. 11. 1975.
- FRANKLIN, D.A.D. et al. Molecular analysis of the fragile X syndrome in individual with mental retardation of unknown etiology. *Genetics and Molecular Biology*, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 340. out. 1999.
- JONES, S.L. Genetics: changing health care in the 21st century. *Jogin*, v. 25, n. 9, p. 777-783. 1996.
- LLERENA, J.C. A genética médica no Brasil: novo desafio a saúde pública. *Genetics and molecular biology*, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 5-6. out. 1999.
- MILUNSKY, J.M.; MILUNSKY, A. Genetic counseling in perinatal medicine. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, v. 24, n. 1, p. 1-17. 1997.
- MULATINHO, M.V.; LLERENA, J.C.; PIMENTEL, M.M.G. Fraxe screening in Brazilian institutionalized individuals with nonspecific severe mental retardation. *Genetic Testing*, v. 4, n. 3, p. 283-287. 2000.
- _____. Fraxe mutation in mentally retarded patients using the OxE18 probe. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 5, p. 67-69. 2000.

OMIM (2000) - Online Mendelian Inheritance in Man; OMIM (TM). Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). Disponível em <<http://www.omim.2000>> fev. 2000.

PIMENTEL, M.M.G. et al. Aconselhamento genético na UERJ: um estudo de revisão. *Caderno de Extensão Saúde e Cidadania*, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 191-193, 1998.

PIMENTEL, M.M.G. Síndrome do X-frágil: diagnóstico molecular. *Jornal Brasileiro de Patologia*, Rio de Janeiro, v. 35, n. 2, p. 94-98, abr./jun. 1999.

SANTOS, C.B. et al. Investigation of Fraxa mental handicap in special education-needs individuals in Rio de Janeiro. *Genetics and Molecular Biology*, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 354, out. 1999.

Abstract

Developments in Human Genetics, over the past years, have contributed to a better understanding of the etiology of genetic diseases, responsible for high rates in child mortality. With this awareness and taking into consideration the needs of our community, the Human Genetics Service of the State University of Rio de Janeiro (UERJ) has been applying, as an extension activity, state-of-the-art methodologies to produce diagnoses for inherited diseases. Early diagnosis allows for appropriate genetic counseling as well as the establishment of adequate strategies to manage and treat patients.

Over the past seven years, the Human Genetics Service at UERJ has performed clinical evaluation of 2500 cases and, by combining different methodologies, has been able to draw diagnostic profiles for several genetic disorders and syndromes in a significant number of cases. As a result of our efforts, the Human Genetics Service has become an important center in Human genetics in our country.

Keywords: Human Genetics; Inherited Diseases; Genetic Counseling; Genetic Syndromes.