

O que o fonoaudiólogo deve saber sobre a genética

Erlane Marques Ribeiro

Como citar: RIBEIRO, Erlane Marques. O que o fonoaudiólogo deve saber sobre a genética. *In*: GIACHETI, Célia Maria (org.). **Avaliação da fala e da linguagem: perspectivas interdisciplinares em Fonoaudiologia.** Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2020. p.155-164.

DOL: <https://doi.org/10.36311/2020.978-65-86546-87-3.p155-164>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Marília



**CULTURA
ACADÊMICA**
Editora



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

O QUE O FONAUDIÓLOGO DEVE SABER SOBRE A GENÉTICA

Erlane Marques RIBEIRO

INTRODUÇÃO

A epidemiologia mostra que os casos de doenças de etiologia idiopática, mesmo sem diagnóstico, têm se revelado doenças com etiologia genética. Com a melhoria dos exames genéticos aliada à computação, tem-se identificado com mais frequência as doenças genéticas¹.

O diagnóstico etiológico é uma etapa indicativa do cuidado adequado no caso de doenças genéticas². Apesar do aumento de novas terapias de alto custo, a maioria dos casos dessas doenças necessita de uma equipe multidisciplinar para o tratamento, e nessa equipe se inclui o fonoaudiólogo³.

Então pergunta-se: o que o fonoaudiólogo deve saber sobre genética?

ATUAÇÃO DO GENETICISTA CLÍNICO

O fonoaudiólogo deve conhecer duas ações importantes do geneticista:

- A realização do diagnóstico etiológico
- A realização do aconselhamento genético.

O diagnóstico etiológico é determinado através da semiologia médica, em que a anamnese é realizada com detalhes que serão analisados como fatos importantes na coleta de dados; e o exame físico, que pode revelar pistas a serem utilizadas na síntese do caso em que o médico procura características fundamentais para a realização do diagnóstico ou reconhece padrões comuns para doenças com suspeita diagnóstica. Esta suspeita pode ser confirmada com exames laboratoriais (a solicitação dos exames é realizada pelo médico geneticista) ou pode fazer parte de uma lista de doenças semelhantes em que, às vezes, o tempo acrescentará fatos para que o diagnóstico seja realizado. Em alguns casos, durante esse tempo, o tratamento e o risco de recorrência já podem ser instituídos⁴.

No Brasil, o aconselhamento genético na saúde suplementar é um procedimento exclusivo do geneticista com titulação comprovada⁵. No entanto a Portaria nº 199/2014, do Ministério da Saúde⁶, permite que o profissional da área da saúde, treinado e integrante de uma equipe que tenha geneticista, realize o aconselhamento genético sob orientação e responsabilidade do geneticista da equipe⁶.

O aconselhamento genético é um processo (e assim sendo, não se encerra em apenas uma consulta) cujo objetivo é ajudar o consulente a compreender e a se adaptar aos fatos referentes à doença em questão. Isso abrange, além das implicações médicas, as implicações psicológicas e familiares, pois a doença muitas vezes atinge não só o paciente, mas também outros membros da família^{2,4-6}. A carga psicológica é muito pesada, tanto para o paciente quanto para os familiares, que passam pelas mesmas etapas psicológicas de pacientes que recebem a notícia de que

são portadores de câncer, como negação, raiva, ansiedade, deslocamento, equilíbrio e readaptação⁷.

Em relação às implicações médicas, destacamos a orientação relacionada ao diagnóstico pré-natal, diagnóstico precoce, prevenção, tratamento de suporte e/ou da doença de base, necessidade de exames periódicos, indicação de especialista, formação da equipe multidisciplinar integrada muitas vezes pelo FONOAUDIÓLOGO, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, assistente social, nutricionista, equipe de enfermagem, advogado, educador físico. Ainda, é importante encaminhar para grupos de apoio, como associações, organizações não governamentais (ONGs), e orientar sobre novos tratamentos e pesquisas atuais^{2,6}.

A ETIOLOGIA DA DOENÇA DOS SERES HUMANOS

Para chegarmos a uma linguagem única nessa equipe, inicialmente, é importante conhecer a etiologia das doenças dos seres humanos. Na maioria dos países, a frequência desta etiologia é na ordem decrescente:

- desconhecida
- multifatorial
- ambiental
 - monogênica e
 - cromossômica.

As doenças desconhecidas ou idiopáticas têm sua percentagem reduzida, ao passo que a acurácia dos exames e o surgimento de novos exames vêm aumentando.

As doenças multifatoriais são aquelas que decorrem, obrigatoriamente, de fatores ambientais e herança poligênica para sua gênese. São as mais frequentes, por exemplo: a hipertensão arterial; o diabetes mellitus tipo I e II; o câncer; o autismo; as doenças mentais, como esquizofrenia e distúrbio bipolar; a obesidade; as doenças de início na infância, como estenose hipertrófica do piloro, fissuras orais (lábio

leporino e fenda palatina), cardiopatias congênitas, defeitos de tubo neural (encefalocele, mielomeningocele, hidrocefalia), pé torto congênito isolado, luxação congênita do quadril, dentre outras.

As doenças de origem ambiental importantes para a genética são os teratógenos, que podem ser neurocomportamentais ou causar defeitos congênitos. Os teratógenos neurocomportamentais interferem no sistema nervoso causando distúrbios comportamentais, convulsão e deficiência intelectual. Os teratógenos causadores de defeitos físicos congênitos podem ser qualquer agente físico, químico ou biológico que cause injúria ao feto durante sua formação, como radiação, doenças maternas (fenilcetonúria, diabetes materno descompensados), uso de medicações (anticonvulsivantes, anticoagulante oral, vitaminas, miosprostol), infecções congênitas (rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose, zika vírus).

As doenças monogênicas são aquelas que se relacionam à herança, podendo ter vários indivíduos da família afetados, e identificadas pela genealogia típica. Por isso a história familiar sempre deve ser descrita para todos os casos de doença genética, mesmo quando a etiologia é conhecida, pois não exclui o fato de encontrarmos mais de uma doença genética na família.

A genealogia é uma ferramenta poderosa e de baixo custo, que requer papel, caneta e conhecimento. Trata-se de um desenho que inclui número de afetados, sexo, falecidos, relação de parentesco, e pode determinar herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X com predomínio de homens ou mulheres e herança multifatorial.

As alterações cromossômicas podem ser relacionadas a cromossomos autossomos ou cromossomos sexuais. Há casos mais conhecidos, como: as aneuploidias, em que houve ganho (trissomias) ou perda (monossomia) de um cromossomo inteiro (Quadro 1); o mosaicismo, em que apenas parte dos cromossomos foi afetada e, geralmente, o fenótipo é mais brando; e alterações parciais, como microduplicações e microdeleções.

Quadro 1 - Exemplo de doenças cromossômicas segundo o tipo de cromossomo afetado e a alteração em questão

Tipo de cromossomo	Alteração cromossômica	Exemplo de doença cromossômica
Autossomos	Trissomia	• Síndrome de Down ou trissomia do cromossomo 21 • Síndrome de Edwards ou trissomia do cromossomo 18 • Síndrome de Patau ou trissomia do cromossomo 13 • Microduplicações: em que houve trissomia apenas de uma parte do cromossomo
Autossomos	Monossomia	• Completa: não é possível a sobrevivência, exceto em mosaico • Parcial: Deleção 5p, Deleção 4p, microdeleções
Sexuais	Trissomia	• Síndrome de Klinefelter ou 47XXY • Síndrome do duplo Y • Síndrome do Triplo X ou 47 XXX
Sexuais	Monossomia	• Síndrome de Turner ou 45X, que pode ser completa (todos os cromossomos do indivíduo) ou em mosaico (apenas parte dos cromossomos tem a alteração)

Algumas vezes, o fenótipo apresentado pelo paciente é clássico de uma doença cromossômica, e sua confirmação pode ser realizada pelo estudo cromossômico ou cariótipo. Outras vezes, o paciente tem no fenótipo alguns dismorfismos que dificultam o conhecimento da etiologia da doença apenas com anamnese associada ao exame físico, e o cariótipo é normal. Nesses casos, deve ser solicitado o CGH array. Nos casos em que o fenótipo é clássico de uma microdeleção, pode-se solicitar o FISH ou MLPA.

Outra herança pouco conhecida é a mitocondrial. As doenças mitocondriais afetam órgãos que necessitam muita energia (ATP), como sistema nervoso, músculos e coração. Apenas as mulheres transmitem para seus filhos e filhas, e a variabilidade clínica pode ser muito grande na mesma família. Na maioria das vezes, não há sinais

dismórficos como nas cromossomopatias, podendo-se confundir com encefalopatias de causas ambientais⁸.

Apesar de toda a propedêutica, haviam casos de difícil explicação. Um deles refere-se ao fenótipo de Síndrome de Prader Willi, cujo exame tem a mesma alteração cromossômica da Síndrome de Angelman, porém o fenótipo é completamente diferente. Nesses casos, cai por terra o dogma de Mendel segundo o qual o fenótipo é o mesmo, independente de a herança ser materna ou paterna. Com o advento da biologia molecular, pode-se identificar que quando a alteração genética ocorre no cromossomo recebido do pai, o fenótipo é de S. Prader Willi; quando a alteração ocorre no material genético herdado da mãe, o fenótipo é S. Angelman. Portanto existe um imprinting (impressão) que determina se o material genético é herdado do pai ou da mãe, e não só para essa doença, mas para várias outras⁹. Assim, há doenças genéticas como a distrofia miotônica de Steinert, em que o filho (a) terá quadro clínico mais grave se o material genético alterado é herdado da mãe, e a D. Huntington, em que o quadro clínico é mais grave se a doença for herdada do pai¹⁰.

Outro mecanismo de doença genética importante é o trinucleotídeo de repetição. No caso de S. X frágil, identificada como uma doença ligada ao X com predomínio de sexo masculino, não há coerência com as características de genealogia de doenças ligadas ao X de predomínio do sexo masculino, pois não se trata de uma alteração de nucleotídeos (C,T,A,G) e consequentemente de proteínas como a maioria das doenças monogênicas, e sim de aumento de trinucleotídeos (CpG)¹¹.

Ligado a doenças com trinucleotídeo de repetição há também o fenômeno de antecipação, podendo agravar inclusive o quadro clínico¹⁰⁻¹¹. Por exemplo: numa família, uma mulher com distrofia miotônica de Steinert apresenta quadro clínico com início tardio; tem uma filha cujo quadro clínico se manifesta em idade mais precoce, com mais características fenotípicas; e um neto cujo quadro clínico se manifesta ao nascer, inclusive com deficiência intelectual, que não é comum na forma clássica da doença.

Outro fenômeno importante é a isodissomia uniparental: graças à biologia molecular, é possível identificar que o indivíduo recebeu dois cromossomos de origem materna ou dois de origem paterna, que pode acontecer no cromossomo inteiro ou parte dele onde se alberga o gene em questão¹², como exemplificado no Quadro 2.

Quadro 2 - Patologias em que há dissomia uniparental segundo o cromossomo envolvido e a herança paterna ou materna

Cromossomo	pat/mat	Patologia
6	pat	Diabetes neonatal
7	mat	Silver Russell
11p15	pat	S. Beckwith Wiedemann
11pat	pat	S. Beckwith Wiedemann
14	pat	Retardo mental
14	mat	RCIU, baixa estatura, puberdade precoce
15	mat	S. Prader Willi
15	pat	S. Angelman

AS DOENÇAS E OS EXAMES GENÉTICOS

Para compreender os exames genéticos, é necessário conhecer a estrutura dos cromossomos e dos genes. Muitas pessoas pensam que todas as doenças genéticas são identificadas pelo cariótipo, no entanto esse exame é observador dependente em que o ser humano analisa os cromossomos ao microscópio. Devemos lembrar que há limite de resolução para o olho do ser humano quando avalia os cromossomos, que são estruturas integrantes do núcleo de uma célula, portanto pequenas alterações não serão avaliadas por essa técnica¹³.

O cariótipo é uma técnica citogenética que tem vantagens e desvantagens. Dentre as vantagens: é a técnica de menor custo; avalia doenças genéticas caracterizadas por aneuploidias, que acomete muitos indivíduos que procuram os consultórios de genética por triploidias (S Down, S. Patau, S. Edwards) ou monossomia do cromossomo X (S. Turner); avalia todos os cromossomos; é a única que pode detectar translocações balanceadas, identificando indivíduos assintomáticos com grande predisposição de ter filhos com doenças genéticas ou abortos. Dentre as desvantagens: é demorado (na maioria dos casos, o resultado é aguardado em 30 dias); é observador-dependente; detecta apenas grandes alterações¹³⁻¹⁴.

FISH é uma técnica citogenética em que há hibridização fluorescente *in situ*. Ele tem a vantagem de ser mais rápido do que o cariótipo, mas não analisa todos os cromossomos, pois há a hibridação da sonda do cromossomo que se quer analisar, sendo identificado facilmente pela fluorescência. Deve ser utilizada para diagnóstico pré-natal e para doenças em que já há hipótese

diagnóstica, pois cada sonda avalia uma doença diferente, e quanto mais sondas forem utilizadas, mais caro será o exame¹³⁻¹⁵.

Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) é uma técnica que utiliza equipamentos conectados com um sistema computadorizado e várias sondas para identificar mais rapidamente as alterações em que a resolução do cariótipo não consegue alcançar¹⁶.

Hibridização genômica comparativa (CGH array) é uma técnica que identifica microdeleções e / ou microduplicações, revelando um grande número de alterações citogenéticas antes desconhecidas, com grande variação clínica e de número de bases diferentes. Com essa técnica, foi possível identificar que um indivíduo pode ter mais de uma alteração cromossômica¹⁷. SNP-array é a técnica capaz de detectar a dissomia uniparental¹³.

O PCR é uma técnica muito utilizada, que consiste em ampliar o material genético da amostra inicial a partir de ciclos de temperatura e identificar alterações na fita de DNA do paciente¹⁸.

Exoma é uma técnica molecular em que se avalia o gene, a partir da retirada dos introns e avaliação apenas dos exons, que é a região codificante. Essa técnica depende da análise da bioinformática dos dados e do indivíduo que vai validar as alterações encontradas, pois nem toda alteração encontrada corresponde ao quadro clínico que se investiga, podendo-se encontrar alterações ainda não descritas, de significado incerto, alterações sabidamente patogênicas e VOUS, ou seja, alteração sem significado¹⁹.

O sequenciamento genético pelo método Sanger é uma técnica molecular demorada, em que há identificação de cada nucleotídeo que forma o gene, sendo a melhor técnica para identificar mutação de ponto, ou seja, troca de um único nucleotídeo²⁰.

O *Next Generation Sequence* (NGS) é uma técnica que pode identificar alterações genômicas nunca descritas, mas é muito trabalhosa, pois exige a expertise para separar o que são alterações que podem ou não representar uma doença ou predisposição a uma doença genética²¹.

É CONVERSANDO QUE A GENTE SE ENTENDE

Apesar de muito conhecimento teórico e muito a se conhecer em genética, na prática, a humanização no tratamento do paciente e o respeito aos princípios bioéticos podem suplantar qualquer técnica laboratorial utilizada em genética. Muitos desses exames não são disponíveis para a maioria da população, mas o atendimento clínico e o aconselhamento genético devem ser universais e depende apenas de nós, podendo ser realizado numa linda sala de consultório particular ou abaixo da sombra de um cajueiro.

REFERÊNCIAS

1. Thompson R, Spendiff S, Roos A, Bourque PR, Chardon JW, Kirschner J, et al. Advances in the diagnosis of inherited neuromuscular diseases and implications for therapy development. *Lancet Neurol.* 2020;19(6):522-32. doi:10.1016/S1474-4422(20)30028-4.
2. Pina-Neto JM. Aconselhamento genético. *J Pediatr.* 2008;84(Suppl 4):S20-6. doi:10.1590/S0021-75572008000500004.
3. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano WA, Gibbon S. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2019;24(10):3637-50. doi:10.1590/1413-812320182410.01612019.
4. Ribeiro EM. *Semiologia em genética clínica.* 2. ed. Fortaleza: Livro Técnico; 2005.
5. Sociedade Brasileira de Genética Médica. Saúde suplementar [homepage na internet]. Porto Alegre; 2020 [acesso em 2020 jul 29]. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/conteudo.aspx?id=16>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio [Internet]. *Diário Oficial da União*, 12 fev 2014 [acesso em 2020 jul 29]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.
7. Pádua FA. Comunicação de malformação congênita entre médico e gestante: perspectivas e entraves [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do adolescente; 2018.
8. Vieira T, Giugliani R. *Manual de genética médica para atenção primária a saúde.* Artmed; 2013.

9. Ramsden SC, Cleyton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular of Prader-Willi and Angelman syndromes BMC Med Genet 2010;11:70. doi:10.1186/1471-2350-11-70.
10. Harper PS, Harley HG, Reardon W, Shaw DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on na old problem [correction appears in Am J Hum Genet. 1992;51(4):942]. Am J Genet 1992 Jul;51(1):10-6.
11. Rodrigueiro DA. Síndrome do cromossomo x frágil: análise intrafamiliar das características clínicas, psicológicas, fonoaudiológicas e moleculares [tese]. Botucatu: Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista; 2006.
12. Machado FB. Dissomia uniparental e mosaicismo somático como mecanismos de alterações epigenéticas do imprinting genômico [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2012.
13. Linhares ND, Svartman M, Valadares ER. Diagnóstico citogenético de pacientes com retardo mental idiopático. J Bras Patol Med Lab. 2012;48(1):33-9. Doi:10.1590/S1676-24442012000100007.
14. Barcelos RMS. A utilização da citogenética convencional e molecular na investigação de abortos espontâneos [monografia]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 2017.
15. Martinhago CD. Identificação do sexo de embriões humanos através da análise de blastômero pelas técnicas da reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR em tempo real) e hibridização in situ fluorescente (FISH) [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2007.
16. Sabbag AR. Pesquisa de síndromes de microdeleção em pacientes com deficiência intelectual por meio da técnica de MLPA – Amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação [dissertação]. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos; 2012.
17. Machado IS, Heinrich-Muçouçah JKR, Barin R. Testes genéticos em diagnóstico pré-natal: onde estamos, para onde vamos. Feminina. 2012;40(2):87-96.
18. Serrado ARG. As técnicas de genética molecular na investigação e diagnóstico em bioquímica clínica [dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2017.
19. Zanardo EA. Avaliação da variação do número de cópias (CNVs) genômicas em pacientes com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou múltiplas malformações congênitas por meio das técnicas de sequenciamento completo do exoma e bead array [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.
20. Santos FS, Oliveira MS, Romeiro LCTL, Cunha MAA. Sequenciamento de DNA: métodos e aplicações. In: Anais 13. Safety, Health and Environment World Congress; 2013 jul 7-10; Porto, Portugal. Porto: COPEC; 2013. p.34.
21. Vasta V, Sarah B Ng, Turner EH, Shendure J, Si Houn Hahn. Next generation sequence analysis for mitochondrial disorders. Genome Med. 2009;1(10):100. doi:10.1186/gm100.