



Teste Pré-Concepcional para Detecção de Portadores



Dr. Roberto Giugliani

Head de Doenças Raras
da Dasa Genômica

DDSD
educa

Tipo de conteúdo: artigo comentado



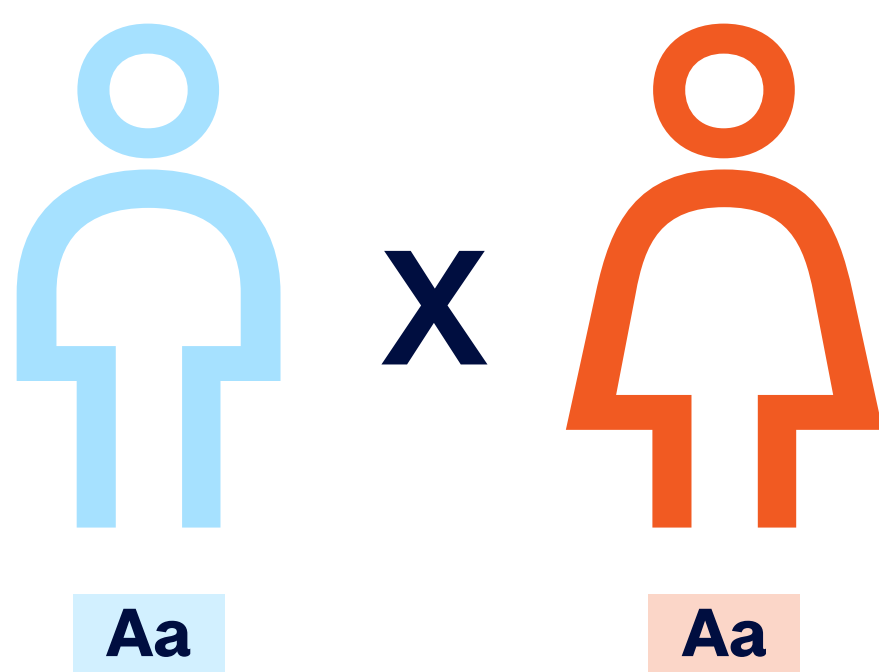
Uma grande parte das doenças genéticas é transmitida por indivíduos saudáveis aos seus filhos que, sem saber, são portadores assintomáticos de variantes genéticas patogênicas ou possivelmente patogênicas.

Isso ocorre porque, **para a maioria dos genes, temos duas cópias, ou dois alelos, um herdado do pai e outro herdado da mãe.**

Quando os genes têm caráter “recessivo”, a doença só se manifesta quando os dois alelos estão alterados. Uma exceção a essa regra envolve os genes que estão no cromossomo X. Nessa situação, como na maioria dos casos não há no Y um alelo equivalente ao do X, meninos (que só têm um X) podem ter a doença mesmo com apenas um alelo alterado (Figura 1).

Figura 1

Por que pais saudáveis podem ter um filho com doença genética?



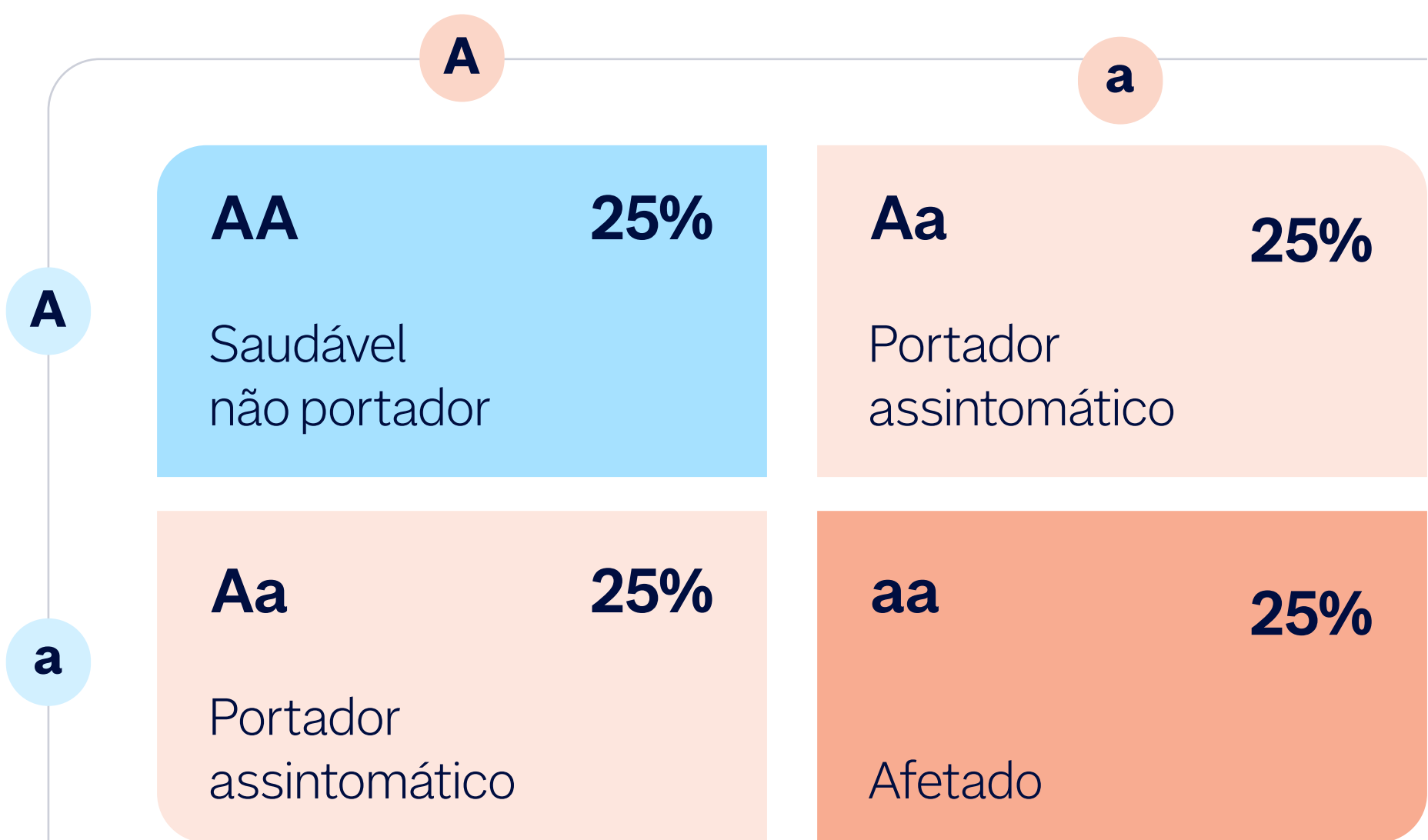
Pais portadores assintomáticos

Os portadores geralmente não apresentam sintomas e não sabem que carregam variantes patogênicas.



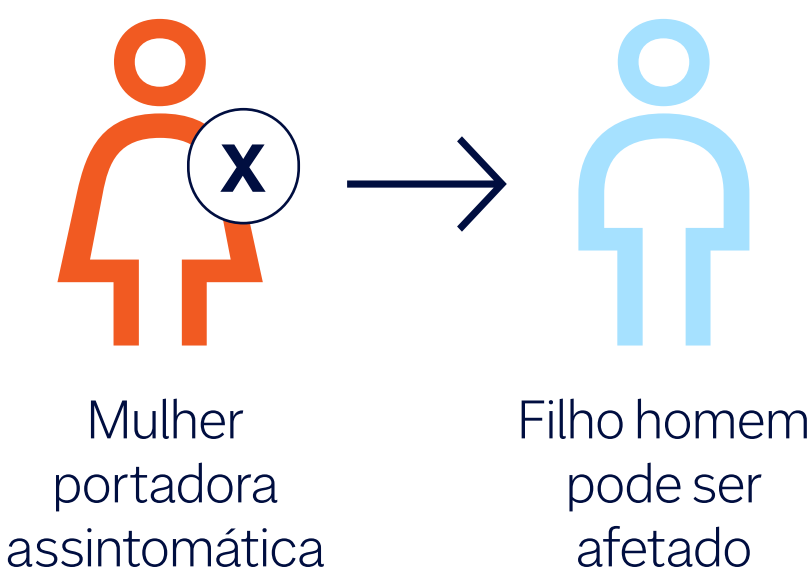
Figura 1

Herança autossômica recessiva



Quando ambos os pais são portadores de variantes recessivas no mesmo gene, existe um **risco de 25%** de terem um filho afetado a cada gestação.

Doenças recessivas ligadas ao X



Independentemente do status do pai, a mulher portadora **pode ter filhos homens afetados.**

Figura 1 - Mecanismos de transmissão das doenças genéticas recessivas.



Um levantamento realizado no Brasil estimou que cerca de metade das pessoas seja portadora de, pelo menos, uma variante recessiva patogênica ou provavelmente patogênica.¹

Nesses casos, como o portador não tem sintomas, ele não sabe que carrega esses alelos alterados. Mas a doença pode aparecer nos seus descendentes, caso venha a ter filhos com um indivíduo que é também portador de uma dessas variantes recessivas. No caso das doenças recessivas ligadas ao cromossomo X, a mulher pode ser portadora assintomática e pode vir a ter filhos homens afetados, independentemente dos alelos herdados do seu parceiro.

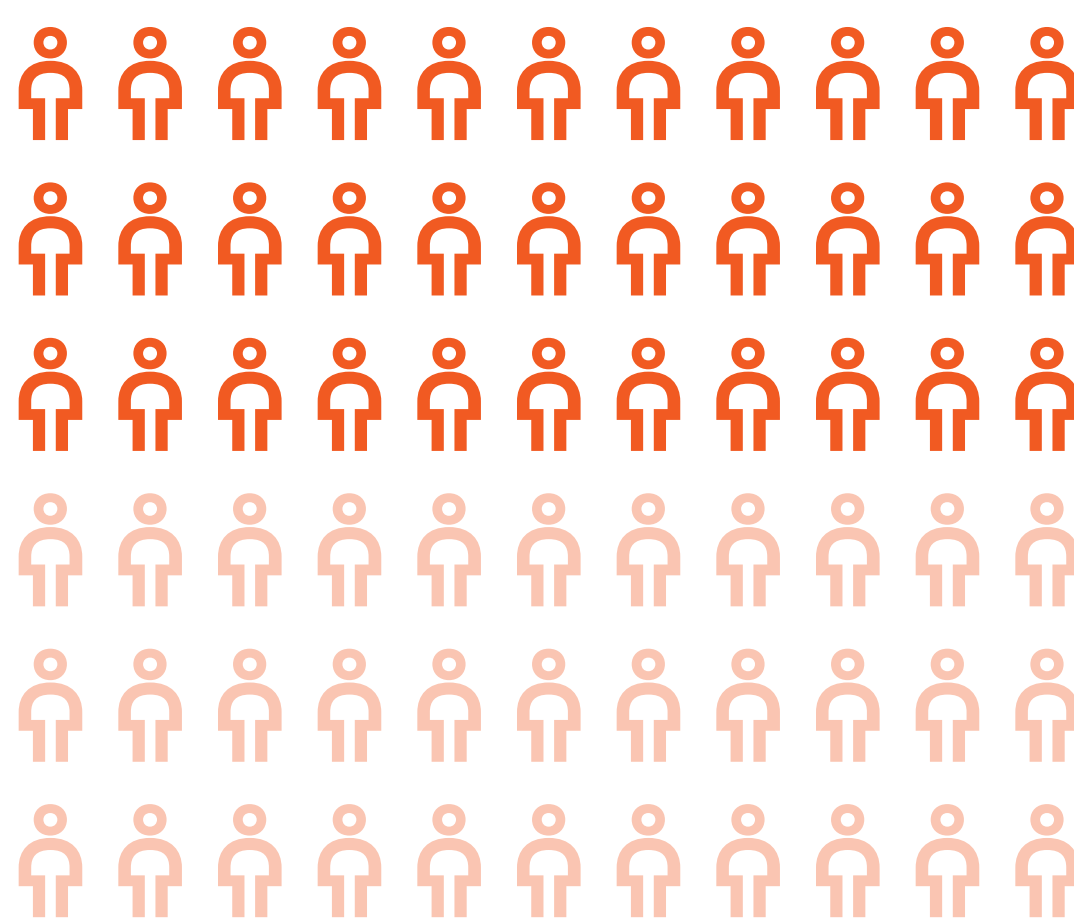
Embora a probabilidade individual de ocorrência seja relativamente baixa, o impacto coletivo dessas condições é relevante. Estima-se que **entre 3,5% e 5,9% dos nascimentos** sejam afetados por doenças raras e, dentre elas, **mais de 70% apresentem origem genética** (Figura 2).²

Figura 2

O que está oculto na população saudável?

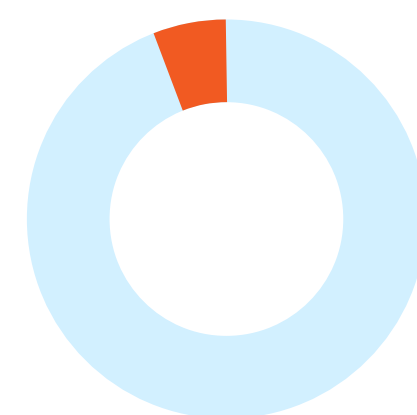
Cerca de
50%

da população pode ser portadora de, pelo menos, **uma variante recessiva patogênica** sem apresentar sintomas.¹



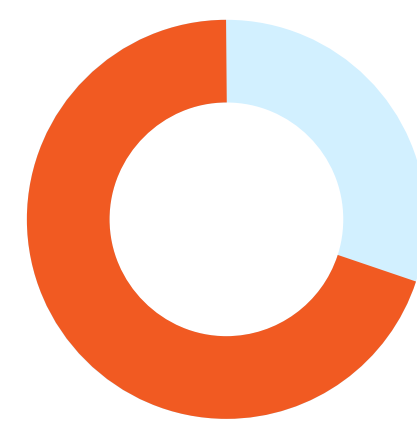
3,5% a 5,9%

dos nascimentos são afetados por doenças raras.²



>70%

das doenças raras **têm origem genética.**²



A maioria dos portadores **é saudável e desconhece que carrega variantes** que podem causar doenças graves em seus filhos.



Figura 2 – Carga oculta das doenças genéticas recessivas na população.

Usualmente, os casais só descobrem que são portadores de variantes patogênicas (ou possivelmente patogênicas) associadas a uma condição recessiva após o nascimento do primeiro filho afetado. A partir desse diagnóstico, podem passar por um processo de aconselhamento genético e, então, tomar decisões reprodutivas mais informadas para as gestações futuras. **Mas como saber disso previamente?**

Uma das possibilidades é a realização de testes genéticos capazes de identificar se os indivíduos são portadores de variantes patogênicas ou possivelmente patogênicas relacionadas a condições genéticas selecionadas, geralmente doenças autossômicas recessivas ou ligadas ao cromossomo X. Esses testes são, em geral, realizados a partir de amostras de sangue, saliva ou esfregaço de mucosa oral, utilizando Sequenciamento de Nova Geração para analisar centenas de genes associados a doenças graves sem tratamento curativo disponível.³

Algumas dessas doenças podem ser mais frequentes em comunidades que compartilham uma bagagem genética semelhante (como judeus Ashkenazi, por exemplo) ou em filhos de casais consanguíneos (especialmente comum em comunidades muçulmanas).



Nesses casos, quando o casal é identificado como portador de variantes recessivas no mesmo gene autossômico, ou quando a mulher apresenta uma variante recessiva ligada ao cromossomo X, diferentes possibilidades reprodutivas podem ser consideradas. Entre elas estão a decisão de não ter filhos biológicos e a adoção ou a realização do diagnóstico genético pré-implantacional. Nesse procedimento, após a fertilização assistida, os embriões gerados são testados para a doença em questão antes da implantação uterina (Figura 3).

Figura 3

Do conhecimento à decisão informada



Casal **sem histórico** conhecido de doenças genéticas.



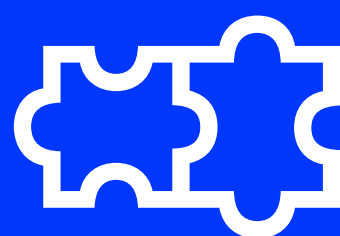
Teste de portadores (NGS)

Análise de centenas de genes associados a doenças graves e geralmente sem cura.³



Nenhum - ou apenas um - dos membros do casal é portador assintomático de mutação recessiva

Seguimento habitual



Ambos os membros do casal são portadores assintomáticos de mutação no mesmo gene autossômico recessivo

Risco de 25% para os filhos - de qualquer sexo - apresentarem a doença



A mulher é portadora assintomática de mutação em gene recessivo do cromossomo X

Risco de 50% para os filhos homens de apresentarem a doença





Aconselhamento genético

Interpretação dos resultados e apoio ao casal para decisões reprodutivas informadas.⁴

Opções reprodutivas



Concepção natural



Diagnóstico pré-
-implantacional
(DPI)



Doação
de gametas



Adoção



Outras decisões
reprodutivas
informadas

NGS: Sequenciamento de Nova Geração

Figura 3 – Estratégia de triagem pré-concepcional para doenças genéticas recessivas.

É recomendado que os testes para portadores, os quais vêm despertando interesse crescente, sejam acompanhados de um processo de aconselhamento genético para a correta orientação sobre o seu potencial e resultados, bem como para oferecer ao casal o apoio necessário, permitindo que ambos tomem, de maneira informada, as decisões reprodutivas que julgarem mais apropriadas.





Dr. Roberto Giugliani

Head de Doenças Raras
da Dasa Genômica.

Professor Titular do Programa
de Pós-Graduação
em Genética e Biologia Molecular
da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul (UFRGS).

Médico Geneticista do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre.

Diretor-Executivo da Casa
dos Raros, Porto Alegre/RS.



Referências

1. Quaio CRDC, Chung CH, Perazzio SF, Dutra AP et al. Frequency of carriers for rare recessive Mendelian diseases in a Brazilian cohort of 320 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2021;187(3):364-372.
2. Wakap SN, Lambert DM, Olry A, Rodwell C et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(2):165-173.
3. Painel de Portadores PCGT. Disponível em: <https://www.dasagenomica.com/exames/painel-de-portadores-pcgt/>.
4. Aul RB, Canales KE, Laberge AM, Langlois S et al. Reproductive carrier screening for genetic disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet*. 2025;62(12):758-766.



