

# EFEITO DOS CASAMENTOS CONSANGÜÍNEOS SÔBRE A FREQUÊNCIA RELATIVA DE CARACTERES DETERMINADOS POR GENS INCOMPLETAMENTE LIGADOS AO CROMOSSOMA X

P. H. SALDANHA

(Laboratório de Genética Humana, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)

## Introdução

E' bastante conhecido que os casamentos consangüíneos aumentam a frequência de homozigotos recessivos. Se um caráter é determinado por um gen raro, os homozigotos encontrados na população devem ser produzidos especialmente por casais consangüíneos\*. Se a frequência de um gen recessivo na população é  $q$  e o coeficiente de consangüinidade (= inbreeding) de um determinado tipo de casamento consangüíneo é  $f$ \*\* , os homozigotos recessivos ocorrerão na prole dos casais consangüíneos com a frequência  $f q + (1 - f) q^2$ , onde a fração  $f q$  representa os homozigotos com gens herdados de um ancestral comum e a fração  $(1 - f) q^2$  os homozigotos com gens reunidos "ao acaso". A frequência dos homozigotos produzidos por um tipo indeterminado de casamento consangüíneo na população geral ( $f a a$ ), dependerá da frequência do casamento consangüíneo,  $c$ , de modo que será  $c [f q + (1 - f) q^2]$ . Em panmixia, a frequência de homozigotos produzida por casamentos entre indivíduos não relacionados será simplesmente  $q^2$ \*\*\*. E' de importância conhecer qual a fração ( $k$ ) dentre os homozigotos produzidos na população que provém de uniões consangüíneas. O valor de  $k$  pode ser obtido pela relação entre as duas expressões acima:

$$k = \frac{c [f q + (1 - f) q^2]}{q^2} \quad (1)$$

Se todos os casamentos consangüíneos ocorrem "ao acaso", isto significa que tais uniões devem ser determinadas pelo tamanho da população (isolado), isto é, pelo número médio de parentes disponíveis para o casamento, tido por cada indivíduo da população (para discussão, veja *Dahl-*

\* Se o caráter é raro, isto significa que está sujeito à seleção natural e, portanto, é representado por detrimenais, tais como anomalias e doenças hereditárias.

\*\* Para definição e cálculo de  $f$  veja *Haldane* e *Moshinsky* (1939).

\*\*\* Mais exatamente  $q^2 (1 - a)$  cf. *Haldane* 1951, p. 282, onde  $a$  é o coeficiente médio de "inbreeding" da população.

berg, 1929, 1947). Os casamentos entre primos mais remotos que 1.º grau são de pouca importância genética por causa do seu coeficiente de consanguinidade pequeno ( $f \leq 1/32$ ), enquanto casamentos entre tios e sobrinhos, apesar de seu coeficiente de consanguinidade alto ( $f = 1/8$ ), parecem ser deliberadamente evitados (para discussão ver Saldanha, 1959). Conseqüentemente do ponto de vista prático, o único tipo de casamento consanguíneo de importância genética é aquele entre primos em primeiro grau ( $f = 1/16$ ). Para este tipo de casamento consanguíneo a fórmula (1) torna-se:

$$k = \frac{c \left[ \frac{q}{16} + \frac{15}{16} q^2 \right]}{q^2} = \frac{c (1 + 15q)}{16q} \quad (2)$$

cf. Dahlberg (1947).

A tabela 1 mostra a variação de  $k$  em função da frequência gênica e da taxa de casamentos consanguíneos na população. O exame da tabela 1 permite concluir que os casamentos consanguíneos são especialmente importantes no caso de caracteres raros tais como albinismo, fenilcetonúria, idiotia amaurótica, etc. Como a frequência de gens recessivos de- trimentais oscila entre 0.01 a 0.001\* e a frequência de casamentos con- sangüíneos varia entre 0.005 a 0.05 (Saldanha, 1960), as uniões entre primos em 1.º grau contribuem em média com 20% do número total de anomalias recessivas ocorrendo nas populações humanas.

Tabela 1 — Frequência de casamentos de primos em 1.º grau entre pais de homozigotos recessivos (faa), esperada em função da frequência gênica ( $q$ ) e da taxa de casamentos consanguíneos na população ( $c$ ).

Frequência de faa (1) ( $q^2$ )	Frequência gênica ( $q$ )	% de consanguinidade parental ( $k$ ), quando			
		( $c$ (%)) 0,5	( $c$ (%)) 1	( $c$ (%)) 2	( $c$ (%)) 4
0,001	0,032	1,5	2,9	5,8	11,6
0,0001	0,01	3,6	7,2	14,4	28,7
0,00001	0,0032	10,2	20,5	40,9	81,9

1 faa = frequência de homozigotos —

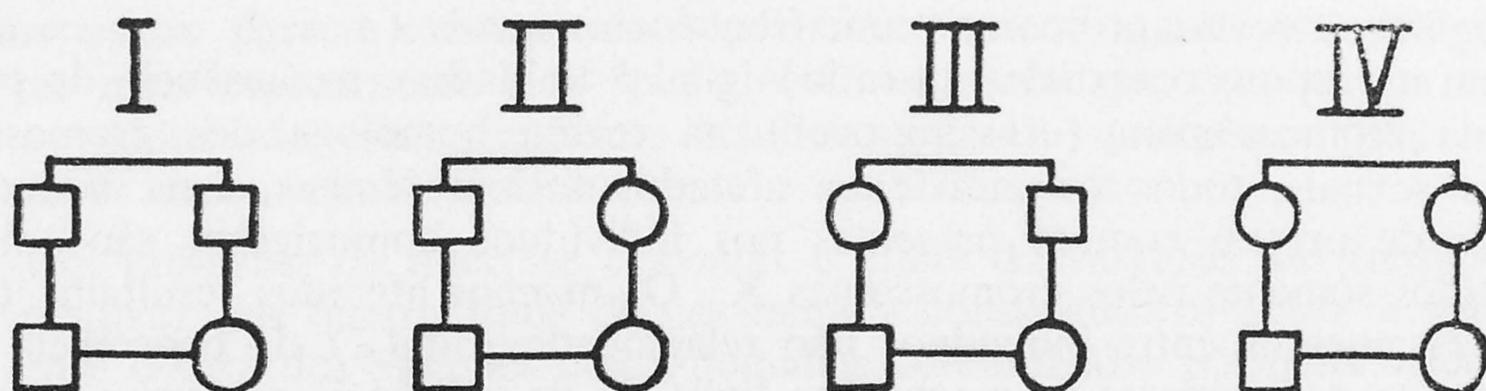
$$k = \frac{c (1 + 15q)}{16q}$$

### *Gens incompletamente ligados ao cromossoma X*

E' propósito desta nota apreciar agora o efeito dos casamentos con- sangüíneos sobre a frequência de caracteres determinados por gens reces-

\* Frequência baseada nos dados de Stevenson (1959).

sivos incompletamente ligados ao cromossoma X. Nesta situação, a proporção de afetados depende do sexo dos ancestrais na linha de descendência comum dos progenitores de indivíduos homozigotos. Conseqüentemente casamentos entre primos de 1.º grau podem ser classificados em 4 tipos:



O tipo I representa cônjuges filhos de dois irmãos e tipo IV, filhos de duas irmãs; enquanto que no tipo II, o cônjuge masculino é sobrinho da mãe da espôsa, no tipo III, êle é sobrinho do pai de sua espôsa. Como os cromossomas X não podem ser transmitidos de pai a filho (masculino), a probabilidade de homozigose, isto é, o coeficiente de consangüinidade para gens "ligados ao sexo" ( $f'$ ) entre filhos desses casais consangüíneos é diferente (veja *Haldane e Moshinsky, 1939*). A tabela 2 mostra os coeficientes de consangüinidade e a freqüência de homozigotos para gens incompletamente ligados ao cromossoma X, produzidos por cada tipo de casamento consangüíneo.

Tabela 2 — Coeficientes de consangüidade ( $f'$ ) e freqüência de homozigotos para gens incompletamente ligados ao cromossoma X, produzido por cada tipo de casamento entre primos de 1.º grau.

Tipo de casamento consangüíneo	Freqüência		Coef. de consang. ( $f'$ )	Proporção de homozigotos produzida pelos casam. consang. [ $f'q + (1-f')q^2$ ]
	absoluta	na população		
I	a	$c_a$	0	$q^2$
II	b	$c_b$	0	$q^2$
III	c	$c_c$	1/8	$1/8q + 7/8q^2 = 1/8 (q + q^2)$
IV	d	$c_d$	3/16	$3/16q + 13/16q^2 = 1/16 (3q + 13q^2)$

Embora os coeficientes de consangüinidade dos tipos de casamentos III e IV sejam respectivamente o dôbro e o triplo daqueles relacionados a gens antossômicos, a proporção média de homozigotos recessivos produzidos pelos quatro tipos é somente 25% maior ( $f'/f = 0.078125/$

0.0625 = 1.25). Semelhantemente, a proporção ( $k'$ ) de casamentos consangüíneos entre pais de afetados por gens recessivos incompletamente ligados ao cromossoma X, será:

$$k' = \frac{(c_a + c_b) q^2 + [c_c (1/8 q + 7/8 q^2)] + [c_d (3/16 q + 3/16 q^2)]}{q^2} \quad (3)$$

Em perfeita panmixia, os quatro diferentes tipos de casamentos consangüíneos deveriam ocorrer com frequências iguais ( $a = b = c = d$ ). Com a proporção sexual (sex-ratio) igual à unidade e na ausência de permuta cromossômica (crossing-over) na região homóloga dos cromossomas sexuais, todos os indivíduos afetados seriam fêmeas, uma vez que gens de origem comum presentes nos indivíduos homozigotos são transmitidos somente pelos cromossomas X. Os machos afetados resultam: (1) de casamentos entre indivíduos não relacionados ou (2) da ocorrência de permuta nos gametas de machos na linha de descendência comum aos progenitores (para discussão veja *Haldane e Moshinsky, 1939*). *Macklin (1952)* mostrou que pode haver inúmeras possibilidades de permuta nos ancestrais de machos afetados para gens ligados ao cromossoma X, de origem comum, tendo essas possibilidades diferentes frequências.

Nas condições teóricas admitidas, a proporção sexual entre os afetados dependerá somente da taxa de permuta ( $x$ ) entre o loco considerado e a região não homóloga dos cromossomas sexuais (para discussão veja também *Morton, 1955, p. 121*):

$$\frac{\text{machos afetados}}{\text{fêmeas afetadas}} = \frac{16 x^5 + 48 x^4 - 64 x^3 + 40 x^2 - 11 x + 5}{16 x^5 + 64 x^4 + 96 x^3 - 72 x^2 + 27 x} \dots \quad (4)$$

Obviamente, na ausência de permuta ( $x = 0$ ), são produzidas somente fêmeas afetadas, enquanto que com  $x = 0.5$  machos e fêmeas serão igualmente afetados. Um excesso apreciável de fêmeas afetadas só é obtido no caso de  $x \leq 0.10$  (cf. *Macklin, 1952, tabela 3*).

#### *Variação relativa dos quatro tipos de casamentos consangüíneos na população*

Anomalias tais como cegueira total a côres, xeroderma pigmentosum, doença de Oguchi, paraplegia espática, epidermolise bulhosa, retinitis pigmentosa, diatase hemorrágica, desordem convulsiva e pielonefrite intersticial (*Haldane, 1936; 1941; Kallis e Schweitzer, 1943, Snyder e Palmer, 1943; Stephens et al., 1961*), foram descritas como sendo determinadas por gens presentes na região homóloga dos cromossomas sexuais. Baseando-se em alguns desses dados, *Haldane (1936)* elaborou o primeiro "mapa genético" humano. As distâncias relativas entre os vários locos investigados são obviamente estimativas provisórias e a hipótese de gens incompletamente

ligados aos cromossomas sexuais necessita de provas de ordem citológica, isto é, de demonstração de pareamento e formação de quiasmas entre os cromossomas sexuais humanos. As observações realizadas por *Sachs* (1954) não confirmaram as figuras cromossômicas sugeridas por *Koller* (1937). Contudo observações posteriores não contradizem nem dão consistência a essa hipótese genética. *Morton* (1957), porém, usando a análise seqüencial, não pôde confirmar a significância estatística das relações de ligação de gens incompletamente ligados ao cromossoma X, acima referidos. Em alguns casos parece existir uma tendência no sentido de um dos sexos ser mais representado nos "pedigrees", enquanto que, em outros casos, os dados são estatisticamente insuficientes. De qualquer modo, até que novos dados sejam coletados, resta o interêsse teórico.

Um problema de interêsse é avaliar o efeito da variação das frequências relativas dos quatro tipos de casamentos consangüíneos sôbre a relação entre o sexo dos afetados com anomalias determinadas por gens incompletamente ligados aos cromossomas sexuais. Fatôres culturais e sociais respondem pela variação nas frequências dos quatro tipos de casamentos entre primos de 1.º grau e, portanto, pela variação da proporção sexual dos afetados com tais anomalias.

A tabela 3 mostra a distribuição das frequências dos quatro tipos de casamentos consangüíneos em diferentes populações humanas. A distribuição casual dos quatro tipos de casamentos é obtida pela expansão binomial  $(p + q)^2$  onde  $p$  e  $q$  são as probabilidades dos tipos de consangüinidade por via paterna e materna. A significância dos desvios é adequadamente obtida por:

$$\chi^2 = \frac{(b^2 + 2bc + c^2 - 4ad)^2}{(2a + b + c)^2 (2d + b + c)^2}$$

(para 1 g-1., cf. *Mather*, 1951, p. 129) onde  $a$ ,  $b$ ,  $c$ , e  $d$  são as frequências dos quatro tipos de casamentos consangüíneos I, II, III e IV.

Uma vez que, na ausência de permuta, sômente os casamentos III e IV contribuem com afetados, a relação  $(c + d)/(a + b)$  indica a variação da proporção de afetados decorrente da flutuação daqueles dois tipos de casamentos consangüíneos. Contudo pode ser verificado na tabela 3 que a relação  $(c + d)/(a + b)$  pode ser apreciavelmente diferente de um, sem necessariamente estar associada a um valor de  $\chi^2$  significativo. O  $\chi^2$  utilizado testa exclusivamente acôrdo estatístico com a distribuição casual, independentemente da proporção sexual (isto é, do valor de  $p$  e  $q$ ). No caso específico de  $p = q = 0,5$  ( $a = b = c = d$ ) muitos dos desvios encontrados seriam significativos. Assim o valor obtido para a distribuição no conjunto das amostras da tabela 3 é altamente significativo ( $\chi^2 = 75,6$ ;  $P < 0,0001$ ).

Tabela 3 — Distribuição dos quatro tipos de casamentos entre primos em 1.º grau em diferentes populações.

População	Autor	Tipo de casamento					c+d —— a+b	$\chi^2$ *  (lg. 1.)
		I (a)	II (b)	III (c)	IV (d)	Total (n)		
Europa								
Pais de doentes	Macklin, 1952	70	46	68	63	247	1,13	1,43; P=0,23
Pais de doentes mentais	Shields e Slater, 1956	12	17	14	32	75	1,59	0,91; P=0,30
Não especificada	Haldane e Moshinsky, 1939	21	24	21	30	96	1,13	0,28; P=0,60
Bélgica	Deraemaeker, 1958	67	55	63	57	242	0,98	0,13; P=0,70
Alemanha	Orel, 1932; Ludwig, 1948; 1949	430	472	591	656	2.149	1,38	≈0; P≈1
Total	—————	600	614	757	838	2.809	1,31	0,74; P=0,30
Índia (grupos endogâmicos)								
Não Cristãos	Sanghvi et al., 1956	74	43	86	79	282	1,41	2,03; P=0,15
Cristãos	Sanghvi et al., 1956	10	51	10	10	81	0,33	20,75; P=0,0001
Total	—————	84	94	96	89	363	1,04	0,80; P=0,35
Japão								
Três cidades	Morton, 1955	149	127	184	229	689	1,50	4,97; P=0,025
Brasil								
Curitiba (urbana)	Freire-Maia, 1958	32	29	31	21	113	0,85	0,59; P=0,45
São Paulo (urbana)	Freire-Maia, 1958	23	24	26	25	98	1,09	0,04; P=0,90
Piracicaba (rural)	Saldanha (presente trabalho)	15	9	7	26	57	1,37	9,91; P=0,0015
Total	—————	70	62	64	72	268	1,03	0,95; P=0,30
Total Geral	n.º (%)	903 (21,9)	897 (21,7)	1.101 (26,7)	1.228 (29,7)	4.129 —	1,29 —	2,83; P=0,09 —

\* Significância da diferença  $(b + c)^2 - 4ad = 0$ , esperada de acordo com a distribuição binominal.

Um exame da tabela 3 indica que a relação  $(c + d)/(a + b)$  é, na maioria das populações, superior a 1. Isto significa que casamentos III e IV exibem um excesso em relação ao que seria esperado em panmixia.

A explicação para tais resultados parece ser de natureza sócio-cultural. Há várias razões para que o tipo IV seja universalmente mais freqüente. Sendo as mulheres mais sedentárias, os filhos de duas irmãs têm probabilidade maior para se casarem (*Haldane e Moshinsky, 1939*). Outro fator atuando no mesmo sentido seria o preconceito contra casamentos consangüíneos. Os casamentos entre filhos de dois irmãos seriam mais facilmente discriminados, uma vez que os cônjuges teriam o mesmo sobrenome (*Shields e Slater, 1953*). As diferenças de idade entre os cônjuges podem ser responsáveis pelo aumento de certos tipos de casamentos consangüíneos. Assim o tipo III inclui cônjuges com idade média mais compatível para o casamento que o tipo II, segundo os padrões vigentes, em que os homens casam-se mais tarde que as mulheres (*Morton, 1955*). Além disso, fatores culturais outros podem ser importantes de acôrdo com a comunidade considerada, como por exemplo, naquelas em que o arranjo do casamento é tarefa dos pais. Em certas culturas o arranjo é realizado pelos progenitores masculinos enquanto noutras, pelas mães. Nesta última situação poderia haver um excesso do tipo IV. Em outras sociedades, ainda cf. *Haldane*, as relações de descendência através dos progenitores masculinos são considerados mais íntimas do que através da linha materna. Nesta situação, as primeiras são discriminadas como ilegais.

No conjunto, porém, tais fatores parecem favorecer os casamentos de maior coeficiente de consangüinidade (III e especialmente IV), o que pode significar um aumento na freqüência de homozigotos para gens ligados ao cromossoma X.

A distribuição observada na Diocese de Piracicaba (Tabela 3), incluindo comunidades predominantemente rurais, mostra um nítido excesso na freqüência do casamento tipo IV (45,6%). Isto também poderia indicar o efeito da menor mobilidade feminina nessas populações.

A distribuição total na tabela 3 indica um excesso de 13% dos casamentos de tipos III e IV em relação a situação esperada em panmixia. Conseqüentemente, a freqüência de casamentos consangüíneos entre pais de afetados ( $k'$ ) deve variar de acôrdo com a situação. Na situação A os quatro tipos de casamentos consangüíneos seriam aquelas observadas no conjunto das populações humanas ( $c = d = a = b$ ). Para freqüências gênicas de 1%, o valor de  $k'$  (cf. fórmula 3) seria 8,7% na situação A e 9,8%, na situação B. Para freqüências gênicas de 0,1%, os valores de  $k'$  seriam respectivamente 79,0% e 89,9%. Em ambos os casos, a freqüência dos casamentos entre primos de 1.º grau na população foi tomada como sendo 1%. O excesso de casamentos consangüíneos  $[(A - B)/A \times 100]$  entre pais de afetados, causado pelo afastamento da panmixia observada nas populações humanas, é, conseqüentemente, de cêrca de 13%. Contudo, em têrmos absolutos, isto significa um aumento muito pequeno no nú-

mero de casamentos consangüíneos entre pais de afetados, a não ser que sejam consideradas populações muito grandes, como por exemplo, o conjunto da população do globo. Para uma população de 3 bilhões, um bilhão poderia ser constituído de indivíduos casados de ambos os sexos, isto é, 500 milhões de casais. Dêstes, 1%, isto é, 5 milhões poderiam ser primos em 1.º grau. Na situação A e para anomalias determinadas por gens recessivos incompletamente ligados ao cromossoma X com freqüência de 0,1%, 3.950.000 casais seriam pais de afetados, enquanto na situação B, êsse número seria de 4.495.000. A diferença é, em valores absolutos, apreciável.

Conforme foi apreciado por *Morton* (1955, pp. 121-122), o efeito da variação das freqüências relativas dos quatro tipos de casamentos consangüíneos sôbre a relação entre machos e fêmeas afetados por anomalias determinadas por gens recessivos incompletamente ligados aos cromossomas sexuais seria desprezível, mesmo quando a taxa de permuta entre os locos considerados e a região não homóloga dos cromossomas sexuais, fôsse pequena.

### Summary

The effect of consanguineous marriages on the frequency of autosomal recessive abnormalities and diseases is briefly discussed. First cousin marriages, classified according to sex of ancestors in the common lineage of consanguineous mates are analysed. The effect of coefficient of inbreeding associated with each type of first cousin marriage on the frequency of partially sex-linked recessive homozygotes is considered.

Data on distribution of four types of first cousin marriages in a rural community of São Paulo (Diocese of Piracicaba) is presented and the results are appreciated in association with the distribution observed in different human populations. Social and cultural factors accounting for variation in the world distribution of four types of first cousin marriages are discussed and its effect upon increasing frequency of subjects affected with partially sex-linked recessive diseases in the offspring of cousin marriages is appreciated.

### REFERÊNCIAS

- DAHLBERG, G., 1929. Inbreeding in man. *Genetics* 14: 421-454.  
 DAHLBERG, G., 1947. *Mathematical methods for population*. Genetics Basel, Karger.  
 DERAEMAERKER, R., 1958. Inbreeding in a North Belgian Province. *Acta Genet.* 8: 128-136.  
 FREIRE-MAIA, N., 1958. Consanguineous marriages in Brazil. I. Structure of such marriages. II. Factors of geographic distribution. *Eugen. Quart.* 5: 105-114.  
 HALDANE, J. B. S., 1936. Search for incomplete sex-linkage in man. *Ann. Eugen.* 7: 116-124.  
 HALDANE, J. B. S., 1941. The partial sex-linkage of recessive spatic paraplegia. *J. Genet.* 41: 141-147.

- HALDANE, J. B. S., 1951. In review of Stern's Principles of Human Genetics. *Ann. Eugen.* 15: 282-283.
- HALDANE, J. B. S., e P. Moshinsky, 1939. Inbreeding in Mendelian populations with special reference to human cousin marriage. *Ann. Eugen.* 9: 321-340.
- KALLIS, N. e M. D. Schweitzer, 1943. Hereditary hemorrhagic diathesis a case of partial sex-linkage in man? *Genetics* 28: 78-79.
- KOLLER, P. C., 1937. The genetical and mechanical properties of sex chromosomes. III. *Man. Proc. Roy. Soc. Edinb.* 57: 194-214.
- LUDWIG, W., 1948. Vetternehenstatistik und Oedipuskomplex. *Forsch. und Fortschr.* 24: 1-4 (citado por Freire-Maia, 1958).
- LUDWIG, W., 1949. Die Häufigkeiten der 4 Typen von Vetternehen. *Genus* 6, 7 e 8: 3-10. (Citado por Freire-Maia, 1958).
- MACKLIN, M. T., 1952. Sex ratios in partial sex linkage. I. Excess of affected females from consanguineous matings. *Amer. J. Hum. Genet.* 4: 14-30.
- MATHER, K., 1951. The measurement of linkage in heredity. London, Methuen (2a. ed.).
- MORTON, N. E., 1955. Non-randomness in consanguineous marriage. *Ann. Hum. Genet.* 20: 116-124.
- MORTON, N. E., 1957. Further scoring types in sequential linkage tests, with a critical review of autosomal and partial sex linkage in man. *Amer. J. Hum. Genet.* 9: 55-75.
- OREL, H., 1932. Die Verwandtennehen in der Erzdiözese Wien. *Arch. Rassenb.* 26: 249-278.
- SACHS, L., 1954. Sex-linkage and sex-chromosomes in man. *Ann. Eugen.* 18: 255-260.
- SALDANHA, P. H., 1959. Efeitos da migração sobre a estrutura genética de uma comunidade paulista. Tese de doutoramento, Univ. São Paulo.
- SALDANHA, P. H., 1960. Frequencies of consanguineous marriages in Northeast of São Paulo, Brazil. *Acta Genet.* 10: 71-88.
- SANGHVI, L. D., D. S. Varde e H. R. Master, 1956. Frequency of consanguineous marriages in twelve endogamous groups in Bombay. *Acta Genet.* 6: 41-49.
- SHIELDS, J. e E. Slater, 1956. An investigation into the children of cousins. *Acta Genet.* 6: 60-79.
- SNYDER, L. H. e D. M. Palmer, 1943. An idiopathic convulsive disorder with deterioration. *J. Hered.* 34: 207-212.
- STEPHENS, F. E., G. T. Perkoff, D. A. Dolowitz e F. H. Tyler, 1951. Partially sex-linked dominant inheritance of interstitial pyelonephritis. *Amer. J. Hum. Genet.* 3: 303-313.
- STEVENSON, A. C., 1959. The load of hereditary defects in human populations. *Radiation Res. suppl.* 1: 306-325.