



Parecer sobre rastreio de heterozigotias para doenças recessivas – em contexto pré-concecional ou pré-natal

O rastreio de heterozigotias para doenças monogénicas de hereditariedade recessiva, como rastreio universal em contexto pré-concecional ou pré-natal para doenças com fenótipos moderados a graves, deve ser implementado no âmbito do sistema de saúde.

O rastreio de heterozigotias para doenças monogénicas de hereditariedade recessiva na ausência de antecedentes pessoais ou familiares de uma destas doenças realiza-se pela confirmação ou exclusão da presença de variantes patogénicas e provavelmente patogénicas em heterozigotia nos genes associados a doenças autossómicas recessivas (AR) em casais, ou em hemizigotia nos genes associados a doenças ligadas ao X (XL) em mulheres. Tem como objetivo identificar casais com uma probabilidade de 25% de ocorrência da doença em futuros filhos (sendo que um resultado negativo não exclui em absoluto essa possibilidade), permitindo fornecer antecipadamente informações que facilitem a perceção do risco e a tomada de decisão sobre as opções reprodutivas disponíveis, nomeadamente diagnóstico pré-natal, testes pré-implantação, uso de gâmetas de dadores, adoção, ou ainda a opção de não ter filhos. Quando realizado durante a gravidez permite aos casais a tomada de decisão sobre a utilização de testes de diagnóstico pré-natal e a vigilância da gravidez e do período perinatal.

A ponderação da eficácia e eficiência dos rastreios de heterozigotias deve ter em consideração que se prevê que, em média, cada pessoa seja heterozigota para pelo menos uma doença, que 4% dos casais tenha uma probabilidade de 25% de ocorrência da doença em futuros filhos, e que 1% dos recém-nascidos tenha uma doença de hereditariedade monogénica recessiva. Neste contexto a identificação de uma heterozigotia apenas num dos elementos do casal só tem relevância para fibrose quística, atrofia muscular espinhal e hemoglobinopatias, ou outras doenças em que a frequência de heterozigotia na população em geral seja igual ou superior a 4% (ver documento Rastreio de heterozigotias para doenças recessivas – após diagnóstico num doente).

Nestas circunstâncias, recomenda-se a realização do rastreio de heterozigotias para doenças monogénicas de hereditariedade recessiva sempre que possível e no cumprimento das seguintes orientações:

- 1) As doenças a incluir na avaliação devem cumprir os seguintes critérios: ser passíveis de diagnóstico pré-natal e/ou teste pré-implantação, ter fenótipo bem estabelecido associado aos genes avaliados, ser grave e com impacto negativo importante na qualidade de vida.
- 2) É obrigatória a realização de aconselhamento genético específico pré- e pós-teste, mencionando a utilidade do teste, o impacto na avaliação do risco de doença na descendência e opções reprodutivas, as limitações do rastreio e o risco residual após o resultado (uma vez que o teste não elimina por completo a possibilidade de ocorrência de doença em descendentes), e a referência a situações em que a heterozigotia implica uma probabilidade relativa aumentada de doença.
- 3) A estratégia a adotar deve ser preferencialmente a pan-étnica e alargada, incluindo obrigatoriamente as doenças com frequência de heterozigotia igual ou superior a 1/200 [nível 3 para as doenças AR (tabelas 1 a 5) e genes associados a doenças XL (tabela 6)]



segundo o ACMG]². Deve ser preferencialmente realizada em simultâneo a ambos os elementos do casal, e o resultado final deve ser o integrado, com referência apenas à(s) doença(s) com uma probabilidade de 25% de ocorrência em descendentes.

4) Se houver limitações no acesso ao rastreio, em alternativa ao ponto anterior pode ser ponderada a realização em tandem: colheita ao casal no mesmo dia, realização do rastreio à mulher, posteriormente complementado com a avaliação no homem da heterozigotia para as doenças em que a mulher tenha sido identificada como heterozigota.

5) Em qualquer dos casos a identificação de heterozigotias para doenças autossómicas recessivas em apenas um dos elementos do casal não deve ser referida, exceto no caso de fibrose quística, atrofia muscular espinhal e hemoglobinopatias, ou outras doenças em que a frequência de heterozigotia na população em geral seja igual ou superior a 4%.

6) O relatório laboratorial deve apenas referir resultado negativo (não identificada nenhuma das situações referidas) ou positivo (identificada uma das situações referidas). Se positivo, o casal deve ser referenciado a uma consulta da especialidade de Genética Médica.

7) O rastreio de heterozigotias não substitui o rastreio neonatal, que deve ser realizado conforme as recomendações nacionais. De igual modo, o rastreio neonatal não diminui o potencial benefício do rastreio de heterozigotias no período pré-concepcional e pré-natal.

A informação apresentada nesta recomendação tem um propósito informativo e não substitui uma consulta ou discussão com um médico especialista em Genética Médica. Caso tenha alguma dúvida sobre o conteúdo desta recomendação e a sua aplicabilidade no seu caso particular, deve consultar o seu médico assistente.

Bibliografia

1. Committee Opinion No. 690. Carrier screening in the age of genomic medicine. Obstet. Gynecol 129, e35–e40 (2017).
2. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Genet Med. 2021 October ; 23(10): 1793–1806.
3. Responsible implementation of expanded carrier screening – Background document including Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2016;24
4. An ESHG-ESHRE survey on the current practice of expanded carrier screening in medically assisted reproduction; Hum Reprod. 2024 Aug 1;39(8):1844-1855

Direção do Colégio da Especialidade de Genética Médica da Ordem dos Médicos

Coimbra, 17 de janeiro de 2025