

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**IDENTIFICAÇÃO DE “CLUSTERS” DE DOENÇAS GENÉTICAS EM  
POPULAÇÕES ISOLADAS DO BRASIL**

GABRIELA COSTA CARDOSO

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Orientadora: Profa. Dra. Lavínia Schüller-Faccini

Co-orientadora: Profa. Dra. Vanessa Rodrigues Paixão-Côrtes

PORTO ALEGRE

OUTUBRO DE 2015

## INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS

O presente trabalho foi desenvolvido no Departamento de Genética, Laboratório de Genética Médica Populacional e Evolução da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), e contou com a colaboração financeira de:

- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
- Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP).
- Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS.

Dedico ao meu querido avô Francisco Dias Cardoso (*in memorian*), por todos os valores que me ensinou; à minha mãe, Ana Dolores, e a minha avó, Maria Estela, que sempre acreditaram em mim, me apoiaram e financiaram meus estudos desde pequena; à minha adorável tia Maria, por todo carinho, ajuda e dedicação; às minhas queridas tias avós Ângela, Carol, Maria José (*in memorian*) e Leonilda (*in memorian*), por toda educação, carinho e boas lembranças todos esses anos.

Obrigada!

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS, pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Lavínia Schüler Faccini, por ter me aceitado, me acolhido, e por toda confiança depositada em mim.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Vanessa Rodrigues Paixão-Côrtes, por toda ajuda, paciência e apoio.

À Tábita Hünemeier, por ter me aceitado inicialmente como aluna e me incentivado a fazer mestrado aqui.

A todos os mestres que contribuíram para minha formação profissional.

Ao Elmo, por toda disponibilidade em sempre ajudar.

À Zuleide, por toda força no início do mestrado, ao apoio e à grande ajuda que me deu em minha vinda à Porto Alegre.

À Marcela, por toda amizade, apoio e ajuda, principalmente nos momentos mais críticos.

A todos os colegas do laboratório 113, pela parceria, paciência, ajuda, amizade e descontração.

A todos os colegas do laboratório 127, pela amizade e apoio durante todo este tempo, em especial ao Lucas e ao Tiago, pelas várias horas de estudo durante o período de créditos.

A todos os colegas do Departamento de Genética, pela amizade, comemorações e parceria até hoje.

Ao Lucas e ao Bisso, pela parceria de sempre, as festas, as conversas e toda a amizade, além do apoio no início do mestrado, na difícil fase de adaptação a Porto Alegre.

À Lu, à Ellen e à Dí, pelo acolhimento e pela companhia.

À minha família, pelo apoio financeiro e emocional, por terem sempre acreditado em mim e investido em minha educação, principalmente ao tio João por toda ajuda ao longo deste trabalho.

Aos amigos de Maceió, por toda amizade durante todos estes anos, em especial Dani, Catarina, André, Analice e Junior.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	10
LISTA DE FIGURAS .....	11
RESUMO .....	12
ABSTRACT .....	14
1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Doenças Genéticas e Anomalias Congênitas.....	17
1.2 Isolados Populacionais com Alta Frequência de Doenças Genéticas.....	20
1.3 Estudos de Populações Isoladas e Doenças Genéticas no Brasil e no Mundo .....	22
1.4 Prevalência de Consanguinidade em Diferentes Populações .....	23
1.5 Censo Nacional de Isolados (CENISO) .....	26
1.6 Rede MPS Brasil .....	26
2. OBJETIVOS .....	29
2.1 Geral .....	29
2.2 Específicos .....	29
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	30
3.1 Censo Nacional de Isolados (CENISO) .....	30
3.2 Forma de Avaliação dos Rumores.....	31
3.3 Rede MPS I Brasil .....	33
3.4 Análise da Distribuição Geo-espacial.....	33
3.5 Considerações Éticas .....	33
4. RESULTADOS .....	34
4.1 CENISO.....	34
4.2 Rede MPS I.....	37
5. DISCUSSÃO .....	42
5.1 CENISO.....	42
5.2 MPS I.....	45

6. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	48
APÊNDICES .....	57
Apêndice 1. Formulário de Avaliação de Rumor .....	58
Apêndice 2. CENISO – Guia de Fase II de Avaliação de Rumor .....	60
Apêndice 3. Registro de rumores CENISO .....	61
Apêndice 4. Padrão de mutações observadas nos pacientes com MPS I .....	77
Apêndice 5. Alelos observados nos pacientes com MPS I .....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS

AC – Anomalias Congênitas.

AD – Padrão de Herança Autossômica Dominante.

Amb – Padrão de Herança Ambiental.

APAE – Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais.

AR – Padrão de Herança Autossômica Recessiva.

CENISO – Censo Nacional de Isolados.

CNS – Conselho Nacional de Saúde.

DL – Depósito Lisossômico.

GAGs – Glicosaminoglicanos.

GEMEPO – Genética Médica Populacional.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

IDUA – Gene Iduronidase, Alpha-L.

INAGEMP - Instituto Nacional de Genética Médica Populacional.

IRB – Instituto de Resseguros do Brasil.

MF – Padrão de Herança Multifatorial.

MPS – Mucopolissacaridose.

MPS I – Mucopolissacaridose tipo 1.

N – Número.

NI – Não informado.

NE – Não especificado.

PDS – Gene Phytoene Dehydrogenase.

SIRGAS – Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas.



SPENCD – Espondiloencondrodisplasia.

SPOAN – Paraparesia Espástica, Atrofia Óptica e Neuropatia.

SUS – Sistema Único de Saúde.

UTM –Universal Transversa de Mercator.

TPO – Gene Thyroid Peroxidase.

XL – Padrão de Herança Ligada ao X.

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Prevalência das doenças genéticas no mundo .....	18
Tabela 1. Rumores cadastrados no CENISO de acordo com a etapa de investigação e local de origem .....	35
Tabela 2. “Clusters” confirmados no CENISO de acordo com etiologia da doença e local de origem.....	36
Tabela 3. Ano de diagnóstico dos pacientes com MPS I registrados na Rede MPS Brasil.....	38
Tabela 4. Dados de consanguinidade, diagnóstico e número de pacientes com MPS I, identificados a partir local de nascimento.....	38
Tabela 5. Tipos de diagnósticos realizados nos pacientes com MPS I, identificados a partir do local de nascimento .....	40

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalência das anomalias congênitas no mundo .....	19
Gráfico 2. Prevalência dos casos de etiologia conhecida das anomalias congênitas no mundo .....	19
Figura 1. Pedigree de uma família de uma comunidade endogâmica de <i>Amish</i> . Relação entre cinco núcleos familiares e uniões consanguíneas múltiplas .....	23
Figura 2. Distribuição das concentrações de uniões consanguíneas pelo mundo .....	24
Figura 3. Distribuição dos rumores registrados de acordo com a etapa de investigação .....	35
Figura 4. Distribuição dos rumores cadastrados de acordo com a etiologia .....	37
Figura 5. Distribuição dos casos de MPS I no Brasil. As áreas em vermelho mostram uma maior densidade de casos, revelando possíveis “clusters” .....	39

## RESUMO

Muitas doenças genéticas podem ser letais ou ocasionar deficiências ao indivíduo, comprometendo sua qualidade de vida. Sendo assim, é de fundamental importância, além de identificar pacientes portadores de anomalias, identificar também populações com uma frequência elevada destas doenças. No mundo, conhecem-se populações geneticamente isoladas que apresentam prevalências maiores de doenças genéticas. O presente trabalho teve como objetivo estabelecer um censo de isolados populacionais com alta prevalência de doenças genéticas ou anomalias congênitas de causa ambiental ou desconhecida (CENISO – Censo Nacional de Isolados) no Brasil, além de fazer o levantamento de dados da Rede MPS Brasil, a fim de identificar possíveis “clusters” geográficos de mucopolissacaridose tipo I no país. O CENISO foi estabelecido através de revisão da literatura publicada de populações geneticamente isoladas no Brasil, além da metodologia RUMOR. Este censo faz parte do Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP). O levantamento de dados da Rede MPS I foi feito através de registros médicos arquivados na Rede MPS, localizada no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os rumores cadastrados no CENISO foram avaliados e agrupados em 4 fases: (1) cadastro do rumor; (2) confirmação do “cluster” por um profissional da área; (3) breve visita inicial ao local; e (4) projeto de pesquisa desenvolvido e sendo executado. Dos 236 rumores registrados, 20 (8,5%) foram afastados 144 (61%) foram confirmados como “clusters” verdadeiros e 72 (30,5%) ainda estão em fase de avaliação. A maior parte dos “clusters” confirmados possui herança autossômica recessiva (64,9%), com concentração maior na região Nordeste. A região Nordeste apresentou o maior número de rumores cadastrados (57,4%), seguido pela região Sudeste (25%); a região Sul apresentou 10,6% dos rumores, a região Norte, 4,2%, e a região Centro-Oeste, 1,9%. A região Nordeste apresentou mais da metade dos rumores cadastrados, e possivelmente este fato pode ser interpretado pelo maior índice de consanguinidade nesta região. As baixas taxas de rumores nas regiões Norte e Centro-Oeste podem ser justificadas pelo fato de nessas regiões haver menor densidade populacional e escassez de profissionais geneticistas que identifiquem pacientes portadores de anomalias genéticas. Foram observados 151 casos de MPS I no Brasil, 14,7% apresentaram consanguinidade parenta. A região Sudeste apresentou o maior número de casos (23,2%), seguida pela

região Sul (15,2%) e região Nordeste (13,2%). A mutação W402X foi mais frequente nos pacientes com MPS I (32,6%), seguida pela mutação P533R (11,8), porém o maior número de casos possui mutações ainda desconhecidas. Com base nos dados observados, foram identificados três possíveis clusters de MPS I no Brasil: (1) Na região de Poços de Caldas, na fronteira entre Minas Gerais e São Paulo, (2) No norte do Rio Grande do Sul, na região de colonização italiana, e (3) No leste de Santa Catarina. A identificação de comunidades que possuem frequências alteradas de doenças genéticas permitiu a elaboração de assistência médica adequada, bem como recomendação de políticas de saúde pública, incluindo acompanhamento e aconselhamento genético das famílias de pacientes afetados em vários clusters confirmados.

## ABSTRACT

Many genetics disease might be lethal, or to cause disabilities to the affected person leading to a handicap in his quality of life. Therefore, it is essential to identify patients with genetic abnormalities in the early stages of the disease, as well as to identify populations with a high frequency these disorders. A number of isolated populations around the world have been identified with high prevalence of genetic disorders. The present work had as objective to establish a national census of isolated populations (CENISO – Censo Nacional de Isolados) with high prevalence of genetic diseases or birth defects of unknown or environmental cause in Brazil. The CENISO, besides an extensive review of the published scientific literatures, uses the rumor methodology, which takes into account any type of report, oral or written, about the occurrence not usual of a genetic abnormality, or an exposition as risk factor. The rumors registered were evaluated and classified in 4 phases: (1) registration of rumor and research if this is real or not; (2) Confirmation of the 'cluster' by an expert; (3) Contact with the population by a research group; and (4) Research project developed and being executed. From 2010 to 2014, 236 rumors were registered: 144 (61%) were confirmed as real clusters, 72 (30.5%) are still under evaluation and 20 (8.5 %) were excluded. The majority of the rumors have autosomal recessive inheritance (64.9%), with the highest concentration in the Northeast region. The Northeast region presented the majority rumors registered (57.4%), following for Southeast region (25%), the South region presented 10.6% of the rumors, the North region 4.2%, and the Midwest 1.9%. The fact that the Northeast region presents more than half of the rumors might be due to its higher consanguinity rate. The low rates of the rumors in the North and Midwest regions might be justified for the fact that these regions there have less populational density and shortage of medical geneticists, who can more easily identify patients with genetic diseases. Of the 144 confirmed clusters, 45 are being studied and attended by research groups. The Brazil MPS Network registered 151 cases with MPS I, 14.7% presented parental consanguinity. The Southeast region had the highest number of cases (23.2%), followed by the South region (15.2%) and Northeast region (13.2%). The W402X mutation was the most common in patients (32.6%), followed by the P533R mutation (11.8%), however the greatest number of cases has yet unknown mutations. Based on the observed

data, were identified three possible clusters of MPS I in Brazil: (1) In the region of Poços de Caldas, on the border between Minas Gerais and São Paulo (2) In the North of Rio Grande do Sul state, a region of Italian colonization, and (3) in the East of Santa Catarina state. The identification of communities that have altered frequencies of genetic diseases allowed the preparation of adequate medical assistance and recommendation of public health policies, including monitoring and genetic counseling for families of affected patients in multiple clusters confirmed.

## 1. INTRODUÇÃO

Doenças genéticas são causadas por alterações no material genético; as características fenotípicas ou sintomas clínicos podem aparecer durante o desenvolvimento embrionário e fetal, podendo ainda surgir mais tarde ao longo da vida, como é o caso de algumas doenças neurodegenerativas. As causas genéticas são muitas e complexas, sendo desconhecidas em aproximadamente 50% dos casos. Das causas conhecidas, há doenças que podem ser originadas antes da concepção, sendo assim hereditárias, ou depois da concepção, mas antes do nascimento, sendo causadas por fatores ambientais ou teratogênicos, durante o processo de embriogênese (Christianson et al., 2006; PHG Foundation, 2014).

A Genética Médica Populacional (GEMEPO) tem o objetivo de estudar a genética médica numa população, diferente da Genética Clínica ou Médica, em que o estudo é feito em nível de indivíduo ou família (Castilla, 2005). A GEMEPO conjuga a Genética Clínica com a Genética de Populações Humanas, dedicada ao estudo das populações do ponto de vista de microevolução, com a Genética Epidemiológica, tradicionalmente enfocada no estudo de doenças crônicas comuns de etiologia poligênica, excluindo as mendelianas, e com a Genética Sanitária ou Comunitária, na interface com a saúde pública, fundamentando ações de saúde preventivas.

Um isolado genético geográfico é caracterizado por apresentar uma taxa de prevalência maior que a esperada para uma dada doença numa área geográfica bem definida. Várias populações isoladas ao redor do mundo estão sendo estudadas por geneticistas humanos e médicos por causa da existência de uma alta prevalência para uma ou mais doenças mendelianas ou oligogênicas (Castilla & Schüler-Faccini, 2014). Estas populações foram relatadas por vários pesquisadores, tais como populações Amish, nos Estados Unidos (McKusick et al., 1964; Khoury et al., 1987; Strauss e Puffenberger, 2009), populações isoladas de Israel (Zlotogora, 2009), populações isoladas da Finlândia (de la Chapelle, 1993), uma população isolada do Egito (El Ela et al., 2012), uma população isolada na Tunísia (Chkioua, 2011), entre outras.



No Brasil, pesquisadores vêm estudando populações endogâmicas desde as décadas de 1950 e 1960 em diferentes locais do país. Newton Freire-Maia e seus colaboradores, bem como Newton Morton e Henrique Krieger, em seus estudos, detectaram uma alta prevalência de doenças genéticas em populações isoladas com alta taxa de consanguinidade (Freire-Maia, 1958; Freire-Maia et al., 1964; Morton, 1964; Krieger *et al.*, 1965; Freire-Maia e Takehara, 1977; Freire-Maia, 1990).

O Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP – [www.inagemp.bio.br](http://www.inagemp.bio.br)) foi criado em 2008 e inclui ações coordenadas das equipes das instituições associadas e colaboradoras em pesquisa, prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças com fortes componentes genéticos na sua etiologia, bem como formação de recursos humanos na área e ações de transferência de conhecimento para a sociedade através de divulgação científica e educação das comunidades afetadas.

### 1.1 Doenças Genéticas e Anomalias Congênitas

Anomalia congênita é qualquer anormalidade que afeta a estrutura e/ou função do corpo, estando presente desde o nascimento. O diagnóstico clínico pode ser estrutural, sendo feito antes ou logo após o nascimento, como exemplo a espinha bífida, ou pode ser funcional, sendo feito mais tardiamente, como a hemofilia. Outros defeitos congênitos se manifestam apenas na fase adulta, como é o caso de algumas doenças neurodegenerativas. As anomalias congênitas podem ser classificadas em três grupos em relação a sua origem: originadas antes da concepção; originadas depois da concepção, mas antes do nascimento; ou ainda ter causas desconhecidas (Christianson et al., 2006; PHG Foundation, 2014).

As anomalias genéticas causam uma grande proporção de defeitos congênitos. Melhores cuidados de saúde - frequentemente simples, intervenções acessíveis – poderiam prevenir ou melhorar cerca de 70% dos defeitos congênitos, que incluem distúrbios, tais como fenda palatina, pé torto e espinha bífida (PHG Foundation, 2014).

No Brasil, ocorrem cerca de 2.830.000 nascimentos por ano (IBGE, 2011), a prevalência dos defeitos congênitos atinge 57,2% em cada 1.000 nascidos vivos (Christianson et al., 2006).

Quadro 1. Prevalência das doenças genéticas no mundo.

Padrão de Herança	Prevalência	Exemplos
Autossômica Dominante	7/1.000	- Síndrome de Waardenburg - Doença de Huntington
Autossômica Recessiva	3,9/1.000	- Mucopolissacaridose - Albinismo
Ligada ao X	1,3/1.000	- Raquitismo
Cromossômicas	3,6/1.000	- Síndrome de Down
Malformações Congênitas (multifatoriais ou ambientais)	37/1.000	- Anencefalia

(Fonte: Christianson et al., 2006)

Estima-se que, no mundo todo, cerca de 7,4 milhões de crianças nasçam com algum defeito congênito a cada ano; destes, 94% ocorrem em países de média e baixa renda. Cerca de 3,3 milhões dos nascidos vivos irão morrer antes de atingir os 5 anos de idade (Christianson et al, 2006; Thong, 2014).

Com o desenvolvimento de novas tecnologias na medicina genômica, há a possibilidade de caracterizar as bases moleculares de muitas doenças raras e defeitos congênitos. Cada vez mais, bases de dados estão sendo estabelecidas por uma condição específica única para estudar as correlações de fenótipo-genótipo ou variações genômicas dentro das desordens. Portanto, existe uma necessidade de revisitar os papéis dos registros de defeitos congênitos. Isso é especialmente importante em alguns lugares do mundo onde anomalias congênitas permanecem como a maior causa de mortalidade e morbidade neonatal (Thong, 2014; Fant et al., 2014).

As anomalias congênitas podem ter causa genética e não genética. Cerca de 40 a 45% das anomalias congênitas resultam de mutações gênicas, anomalias cromossômicas e herança multifatorial. As anomalias não genéticas atingem cerca de 5 a 10% dos casos e estão relacionadas à exposição de agentes teratogênicos, forças mecânicas e ocorrência de acidentes vasculares, que podem interferir no desenvolvimento do feto. Aproximadamente 50% dos casos de anomalias congênitas tem etiologia desconhecida (Figura 1). A herança

autossômica recessiva contribui com 43,7% dos casos de etiologia conhecida, 41,4% são de herança autossômica dominante, 7,9% apresentam herança ligada ao X, e 7,0% possuem outras causas, como casos cromossômicos e multifatoriais (Figura 2) (Christianson e Modell, 2004; Christianson et al., 2006; WHO, 2006; PHG Foundation, 2014).

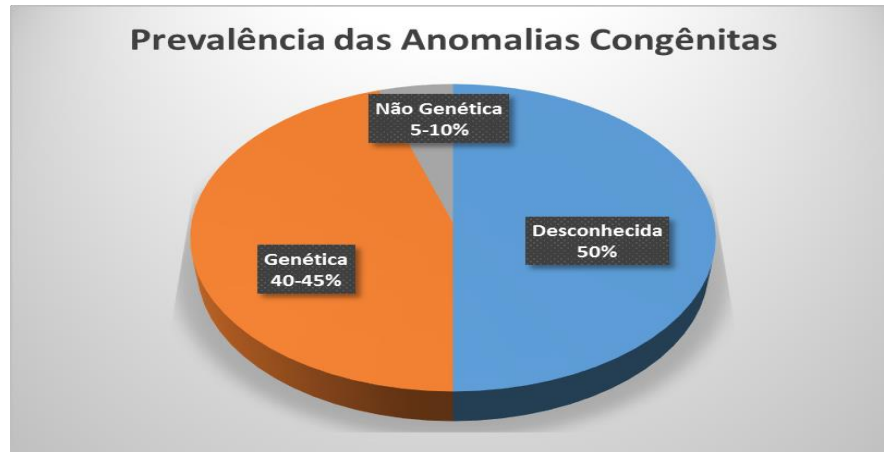


Gráfico 1. Prevalência das anomalias congênicas no mundo.

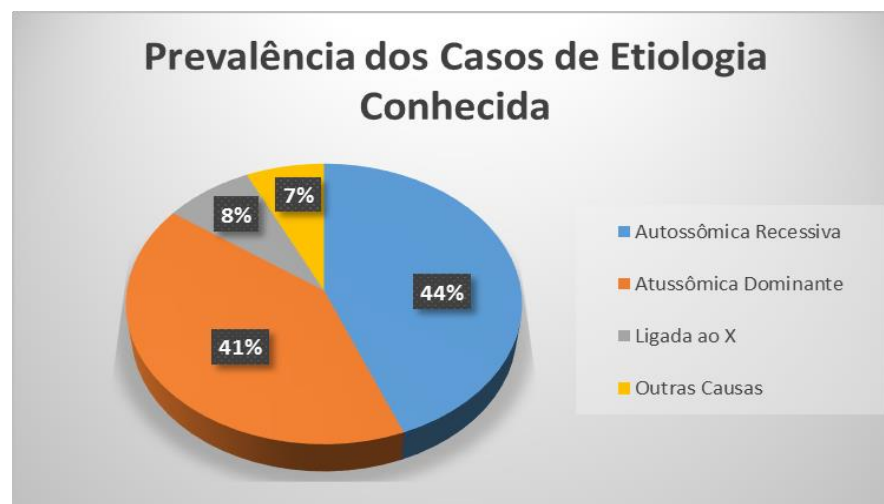


Gráfico 2. Prevalência dos casos de etiologia conhecida das anomalias congênicas no mundo.

Contudo, fatores epigenéticos também podem influenciar as doenças genéticas. Esses fatores podem ser puramente ambientais, ou multifatoriais. Estudos epidemiológicos mostram correlações convincentes da condição nutricional materna e doenças metabólicas endócrinas e cardiovasculares de início tardio. Doenças comuns em adultos, como o diabetes tipo 2 e várias doenças psiquiátricas são bons exemplos de doenças multifatoriais (Christianson et al., 2006; PHG Foundation, 2014).

As doenças ambientais são as doenças não genéticas causadas por agentes teratogênicos. Estes agentes podem ser: (1) agentes físicos, como a radiação, (2) agentes químicos, como o formaldeído, gás mostarda e benzeno, (3) poluição ambiental, como mercúrio, (4) ingestão de medicamentos e/ou drogas lícitas e ilícitas, como o álcool e a talidomida, que causa síndrome da Talidomida (Vianna et al., 2013; PHG Foundation, 2014).

## 1.2 Isolados Populacionais com Alta Frequência de Doenças Genéticas

Um cluster define-se como uma área e/ou período de tempo em que o risco superficial para uma determinada doença está elevado, isto é, o número de casos está em excesso para dados esperados (Wakefield et al., 2000).

Muitas populações geograficamente isoladas são caracterizadas por apresentar prevalência maior do que a esperada (o que pode ser comprovado a partir de dados populacionais publicados já estabelecidos) para uma determinada doença, em uma população que vive em uma área geográfica definida ao longo de um período de tempo. Entretanto, para doenças genéticas, esta definição foi reformulada, já que as doenças em questão são normalmente muito raras e suas taxas de prevalências são geralmente desconhecidas. Por causa de heterozigotos assintomáticos para condições recessivas, e não-penetrantes para condições dominantes, atualmente é necessário ser considerado a frequência gênica e genotípica ao invés dos fenótipos (Castilla e Orioli, 2004; Castilla e Schüler-Faccini, 2014).

A migração não aleatória de famílias afetadas por doenças genéticas é proposta como um possível mecanismo para a aglomeração (“cluster”) das famílias de pacientes em uma pequena área geográfica. Isso pode causar o agrupamento de indivíduos afetados com doenças similares, o que pode levar a uma exclusão social (Zlotogora, 2007a).

Geralmente, um período de endogamia segue como resultado de um isolamento geográfico, linguístico ou religioso, sendo frequentemente uma combinação destes fatores. A endogamia pode aumentar a frequência de uma mutação fundadora, embora outros fatores, tais como seleção e deriva genética, possam influenciar a frequência de uma mutação fundadora (Zeegers et al., 2004).

A prevalência mais elevada das doenças genéticas pode ocorrer pela contribuição de alguns fatores, tais como:

- Consanguinidade – A probabilidade de gerar filhos homozigotos para alelos recessivos é maior em casamentos consanguíneos que em casamentos não consanguíneos. Desta maneira, eleva-se o risco e prevalência de distúrbios genéticos recessivos (Gosadi et al., 2014).
- Migração – É a introdução de genes trazidos para uma população através da imigração de indivíduos de outra população. Esta introdução de novos genes pode alterar drasticamente ou de forma leve a moderada as frequências alélicas da população, podendo elevar a prevalência de um alelo raro (Zeegers et al., 2004).
- Idade parental – A idade materna é um fator de risco já bem conhecido. O risco de uma mulher normal ter um filho com anomalias cromossômicas é maior a partir de 35 anos idade (Gravena, 2013).
- Baixa renda – Famílias com baixa renda em países em desenvolvimento, geralmente tem uma alimentação escassa com deficiência de macro e micronutrientes. As gestantes, além de fazerem uma má alimentação, elas não usam ácido fólico em sua dieta durante a gestação. Outros fatores relacionados podem piorar a gestação, como a exposição a agentes teratogênicos, como o álcool, e levar a infecções, elevando o risco de nascimentos com defeitos congênitos (Momito et al., 2003).
- Estrutura e abrangência do sistema de saúde – em áreas de baixa e média renda, muitos pacientes afetados por anomalias congênitas vão a óbito nos primeiros anos de vida sem diagnóstico, isso ocorre pela deficiência no sistema de saúde, onde há a falta de

profissionais qualificados e a própria ausência do sistema de saúde em muitas áreas. Em países de alta renda, onde há boas condições dos serviços de saúde, os pacientes afetados por anomalias congênitas podem ser tratados e ter uma vida mais longa e produtiva (Christianson et al., 2006; PHG Foundation, 2014).

### 1.3 Estudos de Populações Isoladas e Doenças Genéticas no Brasil e no Mundo

A identificação de populações isoladas com taxas elevadas de doenças genéticas tem sido relatada por vários grupos ao redor do mundo, inclusive no Brasil (Zlotogora, 2007a). Na década de 1950, Newton Freire-Maia foi pioneiro nessa área de estudo, mostrando a relação entre uniões consanguíneas com uma maior taxa de doenças autossômicas recessivas no Brasil (Freire-Maia, 1958; Freire-Maia, 1990).

A existência relativamente frequente de uma doença autossômica recessiva em uma população isolada sugere um efeito fundador. De fato, isso é verdade na maior parte dos casos; na década passada, houve vários casos reportados em que investigações moleculares revelaram que a alta frequência é devido a mais que uma mutação em um ou vários genes (Zlotogora, 2007a).

Muitas doenças mendelianas possuem mutações que podem ser traçadas para um efeito fundador. Algumas mutações fundadoras podem ser a principal causa da doença, pois elas levam a um fenótipo específico, já que a doença ocorre apenas se a mutação estiver presente (Zeegers et al., 2004).

Mutações fundadoras são identificadas tanto em populações estáveis, como em populações com história migratória. Em populações estáveis, a mutação pode surgir dentro da própria população por eventos de mutação *de novo*, ou pode ter sido trazida para a população a partir de indivíduos imigrantes (Zeegers et al., 2004). Dada a história recente de colonização do Brasil, espera-se que boa parte das mutações fundadoras tenham sido carregadas por migrantes de outros continentes.

Os *Amish* são um grupo religioso cristão anabatista conservador que vive na América do Norte, são descendentes de suíços anabatistas que migraram para os Estados Unidos, depois de uma breve passagem pela França, para a cidade Adams, em 1853. São

caracterizados por ser uma população endogâmica (Figura 1), sendo considerado um isolado genético, religioso e geográfico (Schwartz, 1949; Pannain et al., 1999).

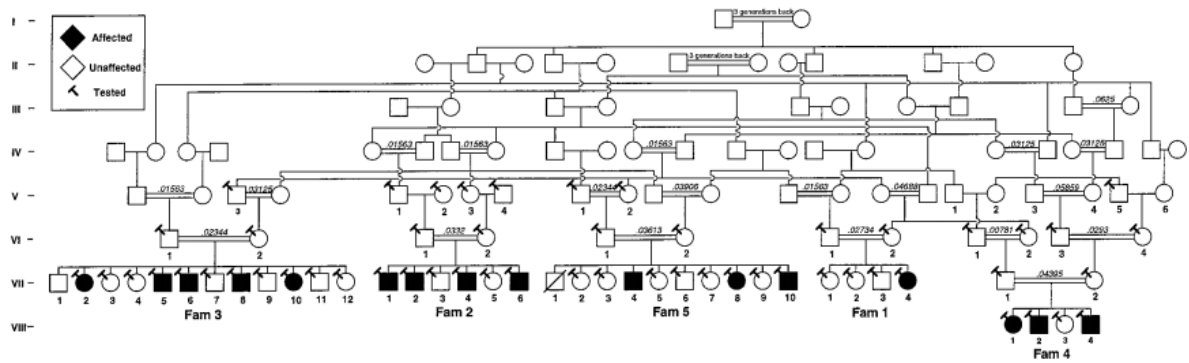


Figura 1. Pedigree de uma família de uma comunidade *Amish* endogâmica. Relação entre cinco núcleos familiares e uniões consanguíneas múltiplas (Fonte: Pannain et al., 1999).

Muitas doenças genéticas raras têm frequência relativamente alta em comunidades *Amish*. Foi relatada elevada incidência de hipotireoidismo grave na geração mais jovem de cinco núcleos familiares de um grupo *Amish* endogâmico. Os registros genealógicos revelaram sua origem em um casal ancestral há sete gerações, com padrão de herança autossômico recessivo. Foram encontradas nestas famílias duas mutações de sentido trocado (E799K e R648Q) no gene *TPO*. Ambas mutações ocorrem em sítios CpG, e possivelmente surgiram recentemente (Pannain et al., 1999; Zlotogora, 2007a).

#### 1.4 Prevalência de Consanguinidade em Diferentes Populações

A frequência e a estrutura populacional da consanguinidade parental variam enormemente entre países e culturas, sendo sua estimativa fortemente dependente em métodos de averiguação e abordagens analíticas (Liascovich et al., 2001), embora a atenção contemporânea em casamentos consanguíneos continue sendo muito focada na expressão e na identificação de taxas de alelos autossômicos recessivos (Bittles e Black, 2010).

A frequência de uniões consanguíneas varia consideravelmente entre diferentes populações humanas (Figura 2), e frequentemente tem sido mencionado que o casamento é

um acordo entre as famílias e não a união entre duas pessoas (Bittles, 1994; Jaber et al., 1998; Liascovich et al., 2001). A América do Norte apresenta taxas de consanguinidade entre 0,5 e 4% (Bittles e Black, 2010). Em contraposição, no Norte da África e no Leste e no Sudeste da Ásia, as taxas de consanguinidade estão entre 22 e 55% do total de casamentos (El Hazmi et al., 1994).

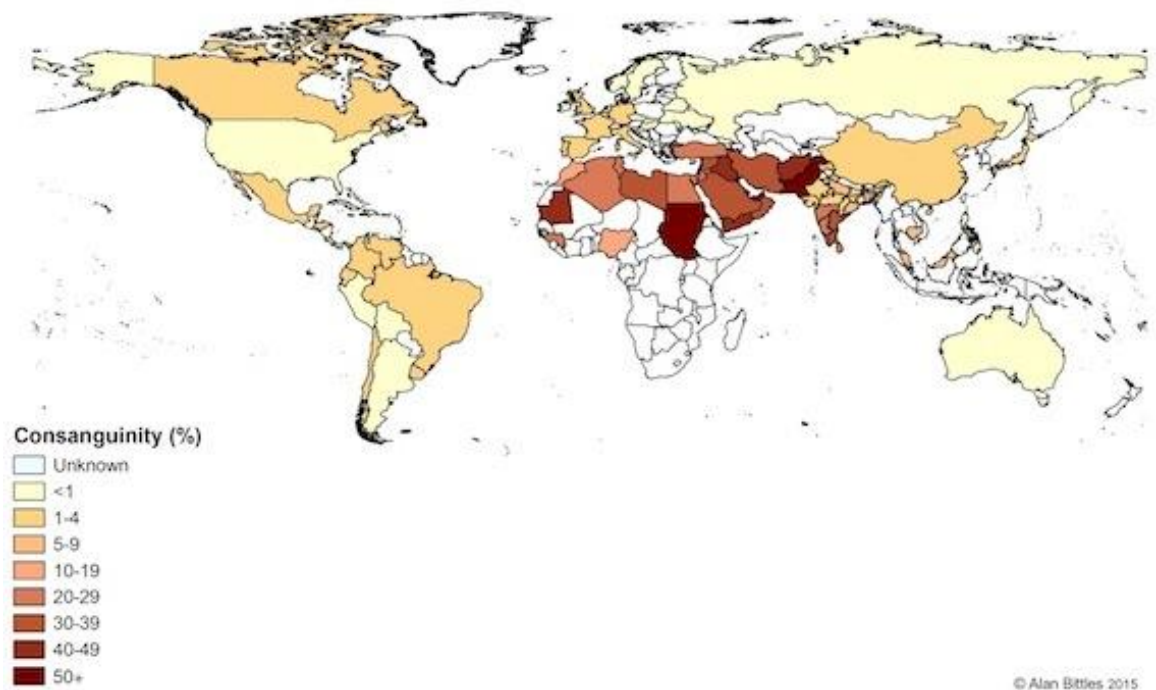


Figura 2. Distribuição das concentrações de uniões consanguíneas pelo mundo (Fonte: Global Consanguinity website [[www.consang.net](http://www.consang.net)]).

Nos últimos anos os casamentos intracomunitários estão sendo cada vez mais frequentes (Cohen et al., 2004). Casamentos intracomunitários são norma em muitas regiões onde o casamento consanguíneo é favorecido, geralmente realizados em linhagens masculinas estabelecidas há muito tempo, como ocorre em alguns clãs e tribos nas sociedades árabes, dentro de castas na Índia e no Paquistão. Como o fluxo gênico entre as comunidades é muito restrito na maioria das sociedades tradicionais, aldeias adjacentes ou mesmo subcomunidades que residem em um mesmo local podem apresentar muitos perfis de doenças hereditárias diferentes, refletindo mutações fundadoras locais e deriva genética (Bittles e Black, 2010).



A população da Índia, por exemplo, é composta por muitas subpopulações, divididas por limites geográficos, linguísticos e de casta, em que casamentos endogâmicos são a norma. Em consequência desse fato, houve a criação de múltiplos isolados genéticos com perfis de mutação individual, mas até hoje as consequências clínicas desta diferenciação altamente complexa é fortemente ignorada (Bittles, 2002).

Apesar de haver registros antropológicos de casamentos consanguíneos em toda África subsaariana e nos populosos países da Ásia, como Bangladesh e Indonésia, há pouca informação disponível sobre consanguinidade a partir destas regiões. Contudo, os dados atuais indicam que cerca de 10,4% da população mundial estão relacionadas como primos de segundo grau ou mais próximos (Bittles e Black, 2010). Entretanto, casamentos consanguíneos são bastante frequentes entre árabes, onde mais de 40% dos casamentos são entre parentes, sendo 50% entre primos em primeiro grau (Jaber et al., 1994, 2000).

Liascovich et al. (2001) revisou aspectos demográficos da consanguinidade em vários países da América do Sul. Dos 53.552 registros de nascidos vivos, 512 (0,96%) reconheceram consanguinidade parental. Destes, 185 se encontram no Brasil, a maior quantidade concentra-se no estado de São Paulo (126/6.175); contudo, o tamanho amostral neste estado foi muito maior que nos outros. No Nordeste, foi registrado 6/264 em Pernambuco e 1/634 na Paraíba. Resumidamente, no Brasil, a estimativa de consanguinidade é em torno de 1 a 4% (Bittles e Black, 2010), embora haja poucos estudos nesse âmbito em diversas áreas do país e possivelmente com muitas diferenças entre os grandes centros e áreas rurais.

Um grupo isolado bem conhecido é a população de Israel, a qual inclui comunidades judaicas e não-judaicas, e em cada uma destas comunidades certas doenças genéticas são encontradas com frequência relativamente alta. Com a criação do Estado de Israel, em 1948, as comunidades judias imigraram de outros países do mundo para Israel, e casamentos consanguíneos passaram a ser relativamente comuns. As taxas de consanguinidade variaram de 1,4% entre judeus *Ashkenazi* a 28,7% entre judeus do Iraque (Goldschmidt et al., 1960; Zlotogora et al., 2007b; Zlotogora et al., 2009).

Embora existam diferenças genéticas entre os judeus, é difícil distinguir subgrupos entre eles. Por outro lado, as comunidades judias permanecem geograficamente separadas e elas se desenvolveram como identidades distintas (Zlotogora et al., 2009). A maioria dos

árabes e drusos em Israel vive em aldeias ou tribos, que foram fundadas por alguns indivíduos há menos de 10 gerações, e muitas vezes incluem menos de 10.000 habitantes (Zlotogora et al., 2007b).

### 1.5 Censo Nacional de Isolados (CENISO)

O Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP) foi criado em 2008, pelo governo brasileiro, para o estudo de genética médica em nível populacional (Castilla e Schüler-Faccini, 2014). O programa inclui ações coordenadas das equipes das instituições associadas e colaboradoras em pesquisa, prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças com fortes componentes genéticos na sua etiologia, bem como a formação de recursos e ações de transparência de conhecimentos para a sociedade através da divulgação científica e da educação das comunidades afetadas.

Dentro do INAGEMP, foi criado, em 2009, o Censo Nacional de Isolados (CENISO), um programa específico para o estudo de populações geneticamente isoladas. O CENISO registra todos os rumores de doenças e traços possivelmente genéticos, bem como de exposições a fatores de risco genéticos (ex.: endocruzamento), ambientais (ex.: mercúrio, talidomida). Além disso, procura sistematicamente a literatura publicada. Após identificar as populações e seus problemas, visa avaliar as ações preventivas e de atenção médica necessária e, quando necessário, colaborar com os organismos competentes (autoridades de saúde locais, estaduais e/ou federais, SUS, etc.), entidades interessadas (serviços de genética médica, entre outros) e pesquisadores locais envolvidos (Castilla e Schüler-Faccini, 2014).

### 1.6 Rede MPS Brasil

A Rede MPS Brasil é uma parceria de centros brasileiros que atendem pacientes com Mucopolissacaridoses (MPS). A coordenação do projeto está localizada no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde são disponibilizados os

testes laboratoriais necessários, além de oferecer apoio ao desenvolvimento clínico e laboratorial aos outros centros participantes do projeto no Brasil.

A rede tem como objetivos: (1) aumentar a disponibilidade de informação sobre as MPS, (2) facilitar o acesso dos pacientes aos centros de diagnósticos e tratamento, (3) formar um registro geral de casos, e (4) estimular iniciativas de pesquisa na área.

A identificação do maior número possível de pessoas afetadas por MPS é uma das principais razões do projeto, para que se possa conduzir uma rede estruturada e organizada para diagnóstico, manejo, prevenção e investigação das MPS, levando aos pacientes uma melhor qualidade e expectativa de vida.

A Mucopolissacaridose é um erro inato do metabolismo, caracterizada pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs). As GAGs são longas cadeias de moléculas de açúcar usadas na construção de cartilagem, ossos, tendões, pele e outros tecidos corporais. Elas fazem parte da estrutura do corpo humano e ajudam em seu funcionamento. No processo natural, o corpo sintetiza novas GAGs e quebra e recicla as velhas, sendo este processo de síntese e quebra fundamental para manter o corpo saudável; para isso, ele depende de enzimas específicas que quebram as GAGs, as quais trabalham em sequência, uma após a outra. A deficiência na atividade de uma dessas enzimas faz com que as GAGs não sejam degradadas, causando o acúmulo delas nas células, e sua quantidade em excesso é excretada pela urina. O acúmulo anormal compromete a função celular e orgânica do indivíduo, agredindo diversos órgãos de forma progressiva, podendo o paciente ter uma manifestação clínica leve ou mais grave. Muitas MPS já possuem tratamento disponível através de reposição enzimática (Kakkis et al., 2001; Giugliani et al., 2010; Rede MPS Brasil, 2014).

As mucopolissacaridoses são classificadas em tipos diferentes de acordo com a enzima que se encontra deficiente. Todos os tipos possuem padrão de herança autossômico recessivo, a exceção da MPS II, que possui padrão de herança ligada ao X.

A Mucopolissacaridose do tipo I (MPS I) é uma doença de depósito lisossômico (DL), autossômica recessiva, causada pela deficiência da atividade da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase. Esta alteração faz com que os glicosaminoglicanos (GAGs) não sejam degradados, ocorrendo o acúmulo destes na célula, causando o comprometimento da

função celular e orgânica do indivíduo e lesando progressivamente diversos órgãos (Giugliani et al., 2010).

As manifestações mais comuns de MPS I incluem características faciais grosseiras, opacificação da córnea, alterações esqueléticas, hepatoesplenomegalia, contraturas articulares, cardiopatia, perda auditiva, hérnia umbilical e inguinal, mobilidade articular limitada, e disfunção cognitiva. Além disso, o acúmulo de GAGs na estrutura rígida aumenta o potencial de risco para morbidade, resultando num maior risco para a coluna cervical (Fuller et al., 2005; Giugliani et al., 2010).

As características clínicas específicas de MPS I variam de acordo com a gravidade da doença, sendo comumente classificada em três síndromes: Hurler, Hurler-Scheie e Scheie, com manifestação grave, moderada e leve, respectivamente (Pastores et al., 2007; Giugliani et al., 2010).

## **2. OBJETIVOS**

### 2.1 Geral

Identificar “clusters” de doenças genéticas em populações isoladas brasileiras.

### 2.2 Específicos

- Avaliar e investigar os rumores cadastrados no CENISO.
- Identificar possíveis clusters de doenças genéticas a partir dos rumores registrados no CENISO e dos registros de pacientes cadastrados na rede MPS Brasil.
- Analisar a distribuição geográfica dos clusters do CENISO e da rede MPS Brasil.
- Analisar a distribuição geográfica das etiologias relacionadas aos clusters confirmados.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Censo Nacional de Isolados (CENISO)

A metodologia do CENISO já foi descrita de acordo com Castilla e Schüler-Faccini (2014), a qual se segue detalhadamente abaixo.

O CENISO utiliza duas estratégias para sua elaboração: (1) revisão constante da literatura publicada; (2) metodologia “RUMOR”

Revisão Bibliográfica: Busca por resumos publicados em anais de congresso; reportagens publicadas na imprensa leiga; e artigos publicados em revistas científicas: são procurados nas bases de dados PUBMED, *Lilacs* e *Scielo* utilizando os termos de busca: *isolados populacionais*, *consanguinidade* “E” *doenças genéticas*; e seus termos em inglês: *isolated population*, *consanguinity* “AND” *genetic diseases*. Os critérios de exclusão foram: (1) casos que não se referiam a doenças genéticas; (2) referiam-se a animais ou plantas; (3) referiam-se a perfis microbianos; (4) referiam-se a casos de indivíduos ou de famílias isoladas; (5) não se referiam a populações brasileiras.

Informações adicionais podem ser adquiridas através de entrevistas com profissionais da área por meio de e-mails e telefonemas.

Metodologia RUMOR: Um rumor define-se como qualquer tipo de relato, oral ou escrito, sobre a ocorrência não usual de uma anomalia congênita ou uma exposição como fator de risco. O princípio metodológico é que qualquer relato, oral ou escrito referente a uma população com características especiais, médicas ou reprodutivas, deve ser avaliado de modo sistemático.

Os rumores são colhidos em qualquer fonte (jornais, questionários entregues a público e médicos), sobre a possível existência de grupos populacionais com alguma indicação sobre a ocorrência de doenças ou traços genéticos, assim como a exposição de fatores de risco para defeitos do desenvolvimento.

A busca por esses rumores é pró-ativa, através da divulgação da pergunta: “Você conhece alguma população com problemas genéticos?”, presente em questionários entregues em reuniões e congressos específicos de genética, bem como na internet (através da página <http://www.inagemp.bio.br/ceniso/>).

### 3.2 Avaliação dos Rumores

A avaliação sistemática dos rumores é efetuada em quatro fases consecutivas:

- Primeira fase – *Registro do Rumor*

Após o recebimento da informação (rumor), por parte de informantes ou por dados achados através da análise de revisão bibliográfica, os rumores são registrados em um banco de dados.

Nesta fase, é realizada a investigação dos rumores registrados a fim de: (1) validá-los, caso sejam rumores consistentes e potencialmente viáveis, logo os rumores passam a ser considerados como “clusters” e são colocados na Fase 2; ou (2) afastá-los, caso sejam infundados ou repetidos, quando mais de um informante registra o mesmo rumor, logo estes rumores não passarão às fases posteriores e não serão investigados novamente.

Nesta fase, é realizada a investigação dos rumores registrados a fim de: (1) validá-los, caso sejam rumores consistentes e potencialmente viáveis, logo os rumores passam a ser considerados como “clusters” e são colocados em Fase 2; ou (2) afastá-los, caso sejam infundados ou repetidos, quando mais de um informante registra o mesmo rumor, logo estes rumores não passarão às fases posteriores e não serão investigados novamente.

Para validação dos rumores – *Definição do Rumor:*

*Coleta de dados:* É fornecido um formulário descritivo ao informante (Apêndice 1) para coleta dos seguintes dados: identificação dos indivíduos afetados, local e data de nascimento, e denominação do tipo de anomalia para cada indivíduo afetado conhecido no “cluster” suspeito. Este formulário pode ser completado por qualquer pessoa, seja um profissional de saúde ou uma pessoa leiga.

*Análise e Relatório:* Para as taxas de prevalência, os dados acima são considerados como numeradores. Os denominadores, sejam números de nascimento ou de habitantes, são estimados a partir de fontes de dados demográficos. Este passo avalia o rumor com base estatística. Os esperados são calculados a partir de referências na literatura da prevalência da doença ou anomalia.

A confirmação do rumor em cluster é feita quando se tem certeza da existência da população isolada e esta apresenta uma taxa alterada das prevalências esperadas para determinado traço genético. Os rumores confirmados como clusters passarão para a Fase 2.

- Segunda Fase

Os rumores que foram confirmados como clusters mas que ainda não estão sendo acompanhados por nenhum grupo de pesquisa ficam em Fase 2, por tempo indeterminado. Os clusters que passaram a ser acompanhados por um grupo de pesquisa passarão para a Fase 3.

- Terceira fase - *Breve Visita Inicial*

O grupo de pesquisa, que está em contato com a população, realiza uma visita curta de um ou dois dias de duração ao local da população envolvida, a cargo de um ou dois membros da equipe do CENISO, dependendo de pessoal disponível, distância, custos e fundos existentes no momento. Um formulário de relato da visita é preenchido, com os seguintes objetivos: (1) confirmar o “cluster”; (2) observar as condições gerais da população; (3) estabelecer contatos locais adequados com pessoas e instituições.

Um formulário de registro com informações básicas – Guia da Fase II de Avaliação de Rumor (Apêndice 2) – é preenchido para posterior discussão com a equipe do CENISO. Este formulário inclui informações sobre detalhes da doença envolvida; confirmação do diagnóstico clínico; recursos locais, incluindo hospitais, creches, médicos, enfermeiros e assistentes sociais; livros de registros paroquiais e civis; líderes naturais locais; percepção da comunidade sobre o problema; estratégias propostas; e planos de ação.

- Quarta fase - *Projeto de pesquisa*

É desenvolvido um projeto de pesquisa, se justificado, da população envolvida. Se o “cluster” já estiver sendo estudado por outros grupos de pesquisa, colaboração e/ou apoio são oferecidos, se necessário. Aspectos comunitários são discutidos com os líderes e apoio é fornecido depois que as necessidades são avaliadas.

*Informação adicional:* Caso o “cluster” identificado não esteja sendo acompanhado por nenhum grupo de pesquisa ou unidade médica, o INAGEMP fica responsável por criar projetos e direcioná-los a algum grupo de pesquisa interessado em trabalhar com a população envolvida, para estudar e acompanhar, de formar a dar um melhor tratamento para os pacientes afetados dentro do Sistema Único de Saúde (SUS).



### 3.3 Rede MPS I Brasil

Entre novembro de 2013 e junho de 2014, foi feito o levantamento de dados dos casos de MPS I na Rede MPS Brasil. O levantamento de variáveis, como cidade e estado de nascimento e proveniência, data de nascimento, data de diagnóstico, mutação diagnosticada, foi feito a partir da análise dos laudos dos pacientes com Mucopolissacaridose tipo I (MPS I), cadastrados na Rede MPS Brasil. Os laudos de todos os pacientes com MPS I cadastrados na Rede encontram-se arquivados no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### 3.4 Análise da Distribuição Geo-espacial

Para a identificação de clusters geográficos, utilizamos mapas de agrupamentos ou “*clusters*”, permitindo analisar também os “*outliers*”, aqueles casos atípicos que não são possíveis de serem agrupados. O posicionamento geográfico baseou-se no código de municípios do IBGE, colhido no portal do IBGE (<http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/areaterritorial/area.shtm>), e coordenadas geográficas, colhidas na página do GeoNames (<http://www.geonames.org/>).

Os mapas e as análises dos dados geográficos foram realizados com o software ArcGis 10® e a base cartográfica georeferenciada ao sistema geodésico SIRGAS (Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas) na projeção UTM (Universal Transversa de Mercator). Foram empregadas duas ferramentas geoestatísticas: autocorrelação espacial e a técnica de Krigagem.

### 3.5 Considerações Éticas

Os dados incluídos aqui referem-se a subpopulações humanas identificadas, em que todos os indivíduos sujeitos foram anônimos na fase inicial de registro. A legislação brasileira (Resolução CNS 466/2012) não requer aprovação IRB para dados obtidos a partir de banco de dados públicos, como é o caso do CENISO.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 CENISO

Desde a criação do CENISO, em agosto de 2009, até dezembro de 2014, foram registrados 236 rumores. A avaliação e a investigação dos rumores realizadas neste trabalho começaram a partir de julho de 2013.

A revisão sistemática da literatura foi feita constantemente, a partir dela foram encontrados 29 rumores, 23 rumores em revistas científicas e 6 rumores em imprensa leiga. Em 207 casos, os rumores foram registrados na página <http://www.inagemp.bio.br/ceniso> pelos informantes.

Foram afastados 20 rumores por serem infundados. Alguns rumores retirados eram casos individuais, não tendo valor num contexto populacional, ou não eram casos genéticos; em outros casos, eram rumores repetidos.

As distribuições quanto às etapas de avaliação dos 216 rumores restantes, bem como a região geográfica, estão apresentadas na Tabela 1. A maior parte dos rumores já foi validada, sendo, portanto, classificada entre as fases 2 a 4 (66,7%). Mais da metade dos rumores registrados encontra-se na região Nordeste (57,4%), apesar de não ser a região mais populosa, contribuindo com 27,5% do total da população brasileira. As regiões Norte e Centro-Oeste possuem poucos rumores relatados e clusters confirmados, contudo são as regiões com menor densidade demográfica. A Figura 3 ilustra a distribuição geográfica dos rumores registrados no CENISO por todo o território brasileiro.

Tabela 1. Rumores cadastrados no CENISO de acordo com a etapa de investigação e local de origem.

<b>Região</b>	<b>População*</b>	<b>Rumores</b>	<b>Fase I</b>	<b>Fase II</b>	<b>Fase III</b>	<b>Fase IV</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Norte	16.318.163 (8,5)	9 (4,2)	7 (3,2)	2 (0,9)	0	0
Nordeste	53.081.510 (27,5)	124 (57,4)	37 (17,1)	64 (29,6)	3 (1,4)	20(9,3)
Centro-Oeste	14.423.952 (7,5)	4 (1,9)	1 (0,5)	2 (0,9)	0	1 (0,5)
Sudeste	81.565.983 (42,2)	54 (25)	19 (8,8)	23 (10,6)	5 (2,3)	7 (3,2)
Sul	27.665.289 (14,3)	23 (10,6)	8 (3,7)	3 (1,4)	3(1,4)	9 (4,2)
Outro**		2 (0,9)	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
<b>Total</b>	<b>193.054.897 (100)</b>	<b>216 (100)</b>	<b>72 (33,3)</b>	<b>95 (43,9)</b>	<b>11 (5,1)</b>	<b>38 (17,7)</b>

\* Dados do CENSO 2010 (IBGE).

\*\* Geograficamente disperso por mais de uma região.

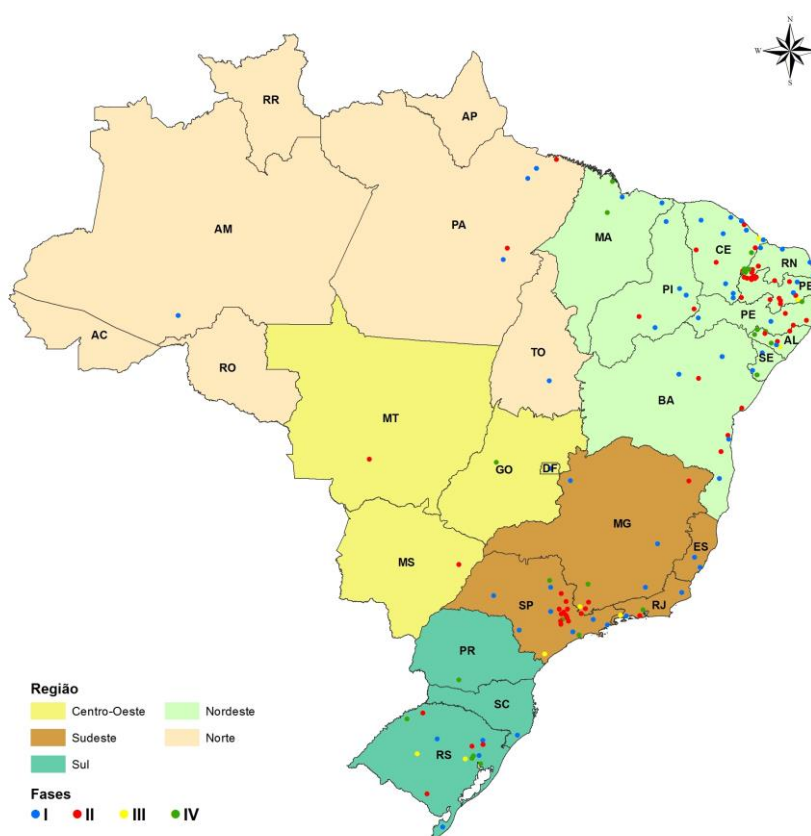


Figura 3. Distribuição dos rumores registrados de acordo com a etapa de investigação.

Foram confirmados 145 “clusters” dos 216 rumores registrados (Tabela 2), como disposto na Figura 4. As doenças com traço de herança autossômico recessivo possuíram o maior número de casos (64,9%) em todas as regiões, estando mais concentradas na região Nordeste (42,1%). As doenças com etiologia multifatorial, ambiental e ligada ao X possuíram menor número de casos (11,8%). Em 2,1% dos rumores não foi possível especificar a etiologia da doença.

Tabela 2. “Clusters” confirmados no CENISO de acordo com etiologia da doença e local de origem.

<b>Região</b>	<b>AD</b>	<b>AR</b>	<b>XL</b>	<b>MF</b>	<b>Amb</b>	<b>NI</b>	<b>Total</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Norte	1 (0,7)	1 (0,7)	0	0	0	0	2 (1,4)
Nordeste	18 (12,4)	61 (42,1)	5 (3,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	87 (60)
Centro-Oeste	0	3 (2,1)	0	0	0	0	3 (2,1)
Sudeste	5 (3,4)	24 (16,6)	0	3 (2,1)	2 (1,4)	2 (1,4)	36 (24,8)
Sul	5 (3,4)	5 (3,4)	0	2 (1,4)	3 (2,1)	0	15 (10,3)
Outro*	2(1,4)	0	0	0	0	0	2 (1,4)
<b>Total</b>	<b>31 (21,3)</b>	<b>94 (64,9)</b>	<b>5 (3,4)</b>	<b>6 (4,2)</b>	<b>6 (4,2)</b>	<b>3 (2,1)</b>	<b>145 (100)</b>

\* Geograficamente disperso por mais de uma região.

Legenda: AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; XL: ligada ao cromossomo X; MF: multifatorial; Amb: ambiental; NI: não especificado.

Os rumores registrados no CENISO estão descritos no Apêndice 3, em que estão inclusas informações de localização, etiologia, fase de investigação, bem como bibliografia referenciada para os clusters já estudados. Os 20 rumores que foram afastados não constam na tabela.

Foi criada uma biblioteca virtual do CENISO, a fim de disponibilizar os dados das populações isoladas encontradas a partir de rumores relatados no CENISO, a qual dispõe informações contidas no Apêndice 3 com algumas modificações. A biblioteca virtual encontra-se na página do INAGEMP (<http://www.inagemp.bio.br/wp->

content/uploads/2014/10/ceniso\_planilha.pdf), e qualquer pessoa, leiga ou profissional, pode visualizar e ter acesso à bibliografia quando disponível.

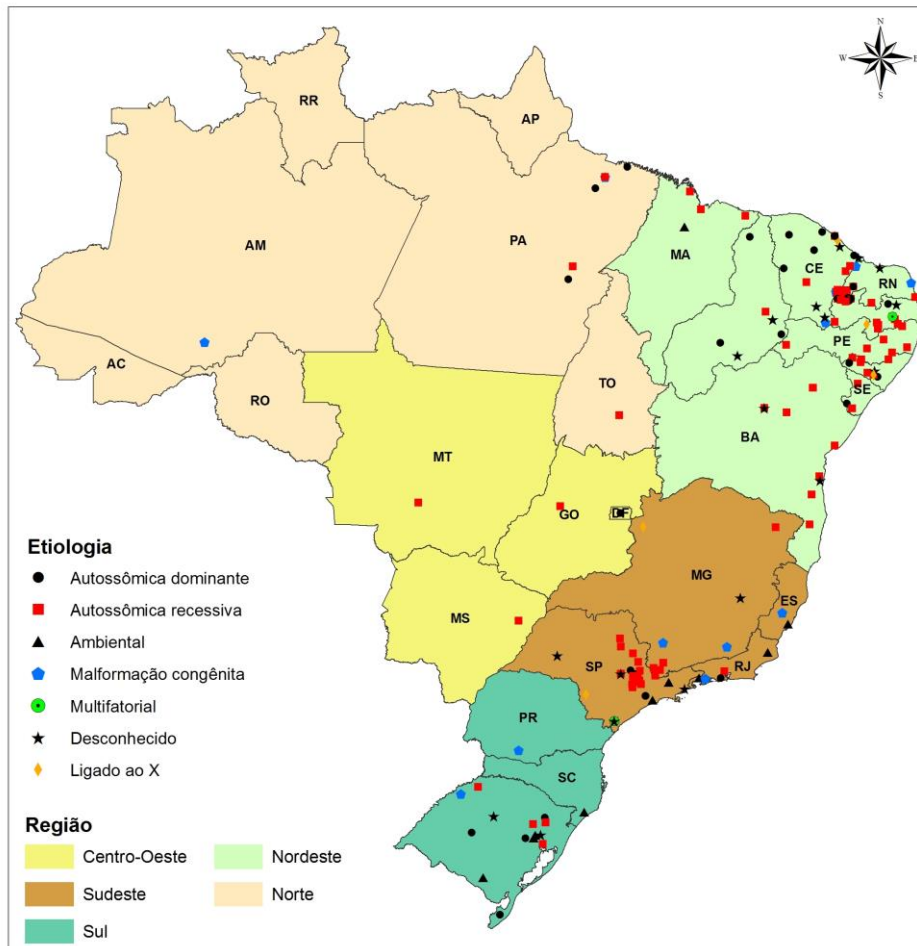


Figura 4. Distribuição dos rumores cadastrados de acordo com a etiologia.

#### 4.2 Rede MPS I

Os primeiros casos de MPS I diagnosticados através da Rede MPS Brasil ocorreram na década de 1980, como visualizado na Tabela 3.

Tabela 3. Ano de diagnóstico dos pacientes com MPS I registrados na Rede MPS Brasil.

<b>Década</b>	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>T</b>
<b>1980</b>	4	7	11
<b>1990</b>	15	22	37
<b>2000</b>	42	36	78
<b>2010</b>	12	13	25
<b>Total</b>	73	78	151

\* F: Feminino; M: Masculino; T: Total.

Foram observados 151 casos de MPS I distribuídos por todo o território brasileiro (Figura 5). A região Sudeste apresentou o maior número de casos (23,2%), seguido pela região Sul (15,2%), e o Nordeste apresentou (13,2%); porém, em 42,4% dos casos não havia registro do local de nascimento, não sendo possível identificar em que região do país se situava. A consanguinidade parental foi registrada em 14,7% dos casos (Tabela 4).

Tabela 4. Dados de consanguinidade e número de pacientes com MPS I, identificados a partir do local de nascimento.

<b>Região</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Consanguinidade</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Norte	4 (2,7)	1 (0,7)
Centro-Oeste	5 (3,3)	2 (1,3)
Nordeste	20 (13,2)	1 (0,7)
Sudeste	35 (23,2)	8 (5,3)
Sul	23 (15,2)	6 (4,0)
NI*	64 (42,4)	4 (2,7)
Total	151 (100)	22 (14,7)

\* NI: não informado.

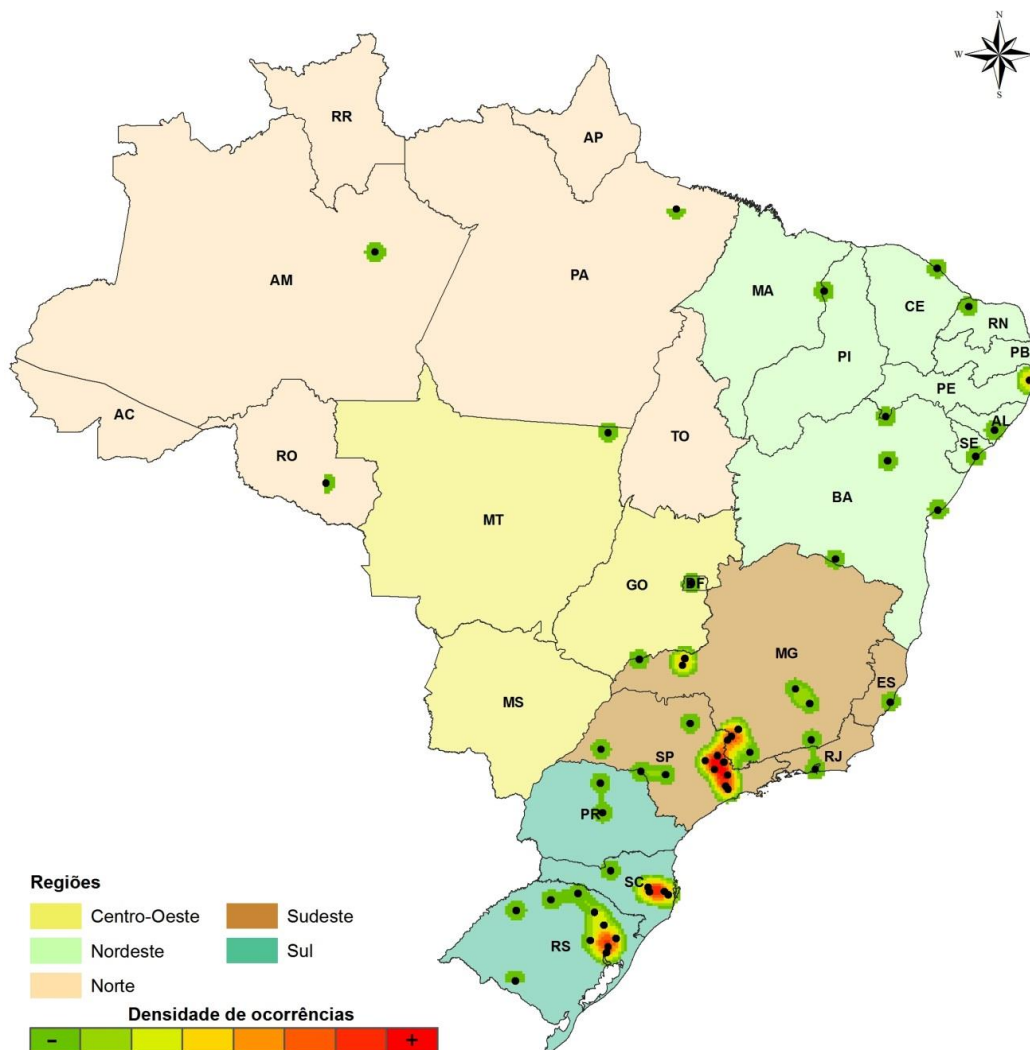


Figura 5. Distribuição dos casos de MPS I no Brasil. As áreas em vermelho mostram uma maior densidade de casos, revelando possíveis “clusters”.

Dos casos de MPS I registrados na Rede MPS Brasil, 17,9% tiveram apenas suspeita clínica, onde foi realizado apenas o exame clínico, em 34,4% além do exame clínico foi realizado o diagnóstico bioquímico, e 47,7% receberam diagnóstico molecular, além do diagnóstico bioquímico e exame clínico (Tabela 5).

Observou-se que metade dos casos tiveram apenas diagnóstico clínico, ou clínico e bioquímico, isto se deve ao fato de que nas décadas de 1980 e 1990 não havia diagnóstico molecular. Alguns pacientes faleceram antes mesmo de se fazer o exame bioquímico, sendo considerado suspeito de MPS I por não ter confirmação diagnóstica por exame, ou exame molecular, afim de saber a mutação causadora da doença.

Tabela 5. Tipos de diagnósticos realizados nos pacientes com MPS I, identificados a partir do local de nascimento.

Região	Diagnóstico		
	Clínico	Bioquímico	Molecular
Norte	3 (2,0)	1 (0,7)	0
Centro-Oeste	2 (1,3)	3 (2,0)	0
Nordeste	4 (2,7)	6 (4,0)	10 (6,6)
Sudeste	12 (7,9)	12 (7,9)	11 (7,3)
Sul	5 (3,3)	14 (9,2)	4 (2,7)
NI*	1 (0,7)	16 (10,6)	47 (31,1)
Total	27 (17,9)	52 (34,4)	72 (47,7)

\* NI: não informado.

Foram identificados 17 casos de homozigotos e 36 casos de heterozigotos compostos (Apêndice 4); destes, em 15 casos foi possível identificar os dois alelos causadores de MPS I, enquanto que em 21 casos foi possível identificar apenas um dos alelos, sendo o outro alelo ainda desconhecido. Em 4 casos foram encontradas alterações no gene *IDUA*, porém estas alterações estão descritas na literatura como polimorfismos comuns e não têm causa com MPS I, ou não estão descritas na literatura, logo sua patogenicidade e sua relação com MPS I não estão definidas. Em 15 casos não foi possível encontrar nenhuma mutação no gene *IDUA*, mostrando o quanto são necessários mais estudos na investigação de genes relacionados a MPS I.

A mutação mais frequente, tanto em homozigotos quanto em heterozigotos, foi a mutação W402X (32,63%), do gene *IDUA*, seguida pela mutação P533R (11,8%). Todas as mutações observadas no estudo podem ser visualizadas no Apêndice 5.

Com base nos dados observados, foram identificados 3 possíveis clusters de MPS I no Brasil: (1) Na região de Poços de Caldas, na fronteira entre Minas Gerais e São Paulo. Dos 17 pacientes, 7 receberam apenas diagnóstico clínico, 5 diagnóstico bioquímico e 5 diagnóstico molecular. Dentre os pacientes que receberam diagnóstico molecular foram observadas as mutações P533R (3 alelos), R383H (1 alelo), N370S (1 alelo) e W402X (3 alelos) e 2 alelos desconhecidos; (2) No norte do Rio Grande do Sul, na região de colonização italiana, foram observados 8 pacientes, 2 receberam apenas diagnóstico



clínico, 3 diagnóstico bioquímico e 3 diagnóstico molecular. Foram observados 4 alelos da mutação W402X e 2 alelos desconhecidos; e (3) No leste de Santa Catarina, onde foram observados 5 pacientes, 1 recebeu apenas exame clínico e 4 receberam diagnóstico bioquímico.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 CENISO

Qualquer pessoa, profissional ou leigo, pode fazer relato de rumor, o que é um ponto forte, pois quanto mais pessoas conhecerem o CENISO, maior será sua abrangência e mais ele será usado. Por outro lado, há pessoas que fazem relatos sem entender consistentemente do que se trata o CENISO ou uma população GENETICAMENTE isolada. As consequências disso são relatos de rumores sem fundamento, pois geralmente são relatados casos individuais de algum parente ou conhecido do informante para uma dada doença, e não têm um contexto populacional, que por vezes não são doenças genéticas, sendo estes rumores posteriormente descartados/afastados.

Observa-se que a maior parte dos rumores registrados no CENISO é feita por profissionais geneticistas ou da área de saúde, como médicos, enfermeiros, odontólogos, entre outros e não por pessoas leigas. Isso se deve ao fato de o CENISO ser mais bem divulgado em eventos científicos direcionados à área de genética humana e médica, não tendo muita repercussão fora desse meio. Dito isso, o fato das regiões Norte e Centro-Oeste possuírem poucos rumores relatados pode ser interpretado pelo fato de nestas regiões haverem poucos profissionais especialistas que sejam capazes de identificar os clusters genéticos, além de que estas regiões apresentam baixa densidade populacional, cerca de 15 milhões de habitantes.

A maioria dos rumores registrados, bem como os “clusters” confirmados, foi localizada na região Nordeste. Vários estudos, desde a década de 1950, demonstram que a região Nordeste apresenta elevada prevalência de uniões consanguíneas (Freire-Maia, 1957; Krieger et al., 1965; Santos et al., 2010; Weller et al., 2012).

Nos estados do Rio Grande do Norte e da Paraíba, 20% da população é composta por casais consanguíneos (Santos et al., 2010; Weller et al., 2012), onde 25,5% dos casais do RN possuíam filhos com alguma deficiência (Santos et al., 2003). Taxas elevadas de consanguinidade, de 6 a 41%, foram registradas em áreas rurais do Nordeste (Freire-Maia, 1957; Weller et al., 2012), fortalecendo a ideia de que uniões consanguíneas são um evento comum nesta região.

O traço de herança mais frequente entre os “clusters” registrados foi o autossômico recessivo, sendo este mais frequente também na região nordeste, de acordo com as observações de que essa região brasileira apresenta elevada frequência de casamentos consanguíneos. Níveis mais altos de consanguinidade aumentam a homozigidade global em uma população. O aumento da homozigidade aumenta o poder para detectar efeitos recessivos, seja em doenças monogênicas ou mesmo em doenças mais complexas, como diabetes do tipo 2 (Gosadi et al., 2014). Populações geneticamente isoladas, por razões geográficas, culturais ou linguísticas, também são endogâmicas, sendo esperada uma frequência mais alta para doenças autossômicas recessivas (Chkioua et al., 2011; Gosadi et al., 2014).

Doenças autossômicas dominantes e ligadas ao cromossomo X, bem como doenças com traços oligo ou poligênico, também foram observadas nos clusters registrados, embora não estejam diretamente relacionadas com a consanguinidade. Uma explicação para este fato é a baixa mobilidade das populações isoladas, então grandes pedigrees com mutações dominantes ou ligadas ao X estão concentrados em pequenas áreas geográficas (Castilla e Schüler-Faccini, 2014). O “cluster” de Aniridia em Alagoas é um exemplo desse fenômeno (Fernandes-Lima et al., 2013). Além disso, pequenos isolados podem ter selecionado aleatoriamente mutações específicas durante sucessivos eventos de deriva genética, começando a partir de um pequeno número de fundadores e passando por reduções no tamanho efetivo da população em períodos de alta mortalidade no passado, como observado na população finlandesa (de la Chapelle, 1993; Castilla e Shüler-Faccini, 2014).

A existência relativamente frequente de uma doença autossômica recessiva em uma população isolada sugere um efeito fundador; de fato, isso é verdade na maior parte dos casos. Na década passada, houve vários casos reportados em que investigações moleculares revelaram que a alta frequência é devida a mais de uma mutação em um ou vários genes (Zlotogora, 2007a), e também que o casamento de um indivíduo de uma população que possui uma mutação rara para uma doença recessiva, com um indivíduo portador de uma mutação fundadora, leva a uma maior probabilidade de ocorrer casos de heterozigotos compostos. Isso pode ser observado em várias populações geneticamente isolada, como reportado em um isolado genético na Holanda, em que parentes consanguíneos originários da Turquia que vivem na Holanda apresentam elevada

prevalência para síndrome de Pendred, uma doença autossômica recessiva, sendo o principal sintoma surdez neurosensorial congênita. Foram encontradas várias famílias com a doença, a maioria com a mutação homocigota no sítio de reconhecimento de splice (1143-2A>G) no gene *PDS*. Em uma das famílias afetadas com pacientes heterocigotos compostos, em que não havia consanguinidade relatada entre os pais, a mãe era heterocigota para mutação no sítio de reconhecimento de splice, enquanto o pai carregava outra mutação (1558 T>G), que tem sido caracterizada para outras famílias com o mesmo local de origem, a Holanda (Coucke et al., 1999; Zlotogora, 2007a). Este fenômeno também é esperado em nossos “clusters” de isolados, dada a heterogeneidade étnica da população brasileira. Um exemplo é dado pelos “clusters” de MPS I identificados em nosso estudo.

No presente estudo foram observados diversos heredogramas com muitos casamentos consanguíneos, o que pode ser explicado por fatores culturais, como visto no “cluster” de Monte Santo, interior da Bahia (Costa-Motta et al., 2014).

Não observamos, em nosso estudo, isolados por motivos religiosos, como os que ocorrem com os *Amish*. Mas, historicamente, o Brasil recebeu migrantes de origem judaica desde o início de sua colonização, inicialmente vindos como cristãos-novos junto aos colonizadores portugueses no século XVI; com os holandeses, durante a invasão em Pernambuco no século XVII, e posteriormente de judeus *Askhenazi*, principalmente durante o século XX, para diversas cidades do Brasil.

Jorge et al. (2005) relatam um isolado genético em Pernambuco com síndrome de Larón (OMIM 262500). A síndrome, inicialmente descrita em judeus (Laron et al., 1966), é caracterizada pelo déficit de crescimento pré-natal, que se acentua gravemente após o nascimento. É uma doença autossômica recessiva rara com prevalência mundial de 1-9/1.000.000, sendo causada por mutações em homocigose ou heterocigose composta no gene do receptor GH (*GHR*). Até o momento foram descritos com esta síndrome no Brasil apenas 12 pacientes, de famílias diferentes e que alegaram consanguinidade entre os pais, oriundos do município de Orobó, em Pernambuco. Todos os pacientes apresentam a mesma mutação, E180*splice*. O mesmo haplótipo é observado em equatorianos descendentes de espanhóis e populações judaicas (Jorge et al., 2005; Guerra Junior, 2005). Esta mutação surgiu na região do mediterrâneo e no oriente médio e foi trazida para o

Equador e o Nordeste do Brasil por judeus no fim do século 16, durante o período da Inquisição (1591-1595), sugerindo provável efeito fundador desta mutação pelas famílias descendentes de judeus (Grimberg, 2000; Jorge et al., 2005).

Nos rumores do nosso estudo, observaram-se ainda outros clusters com doenças genéticas prevalentes em populações judaicas: Tumor de mama por mutação no gene *BRCA1* e 2 no Rio Grande do Sul, Síndrome de Gaucher no interior do Ceará, Fibrose Cística no Rio Grande do Norte, Nieman-Pick na Paraíba, Doença do Xarope do Bordo em São Paulo e Glicogenose tipo I no Rio Grande do Sul.

Outro exemplo de efeito fundador no Brasil é a alta prevalência da doença de Machado-Joseph, cuja mutação chegou ao nosso país a partir de migrações de açorianos, como é o caso do Rio Grande do Sul (Pedroso et al., 2012).

## 5.2 MPS I

A MPS I é a Mucopolissacaridose mais comum em todo o mundo, com uma incidência média de aproximadamente 1,7/100.000 nascidos vivos para formas leves, moderadas e graves. Na Irlanda do Norte, a prevalência de MPS I é de 1/76.000 para forma grave (Síndrome de Hurler) e 1/280.000 para forma moderada (Síndrome de Hurler/Scheie) (Nelson, 1997). Na Tunísia, a estimativa é de 0,63/ 100.000 nascidos vivos, o que é explicado pela elevada taxa de consanguinidade (Ben Turkia et al., 2009). No Brasil, dados obtidos no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sugerem uma incidência de 1/106.000 em todo país (Beiguelman, 1994).

A consanguinidade esteve presente em cerca de 10% da amostra estudada. A associação entre consanguinidade parental e frequência de MPS I foi relatada por vários grupos (Chkioua et al., 2011). A mutação mais frequente tanto em homozigotos quanto em heterozigotos foi a mutação W402X do gene Iduronidase (*IDUA*), que é a mutação mais comum em populações de ancestralidade europeia (Bunge et al., 1994; Gort et al., 1998), seguida pela mutação P533R, mais frequente na Tunísia e na Itália (Gort et al., 1998; Chkioua et al., 2011).

Cerca de 100 mutações já foram identificadas no gene *IDUA* como causadora de MPS I (Vijay e Wraith, 2005). Entre elas, as mutações W402X e Q70X foram associadas

com a forma grave da doença. A relativa frequência das mutações consideradas como prevalentes parece ter um padrão diferente em pacientes brasileiros, possivelmente devido à grande miscigenação da população (Matte et al., 2000; Giugliani et al., 2010).

## 6. CONCLUSÃO

- Os rumores cadastrados no CENISO foram investigados e avaliados, onde pôde ser visto um expressivo de “clusters” confirmados.
- Foram identificados 144 clusters de doenças genéticas com base nos rumores do CENISO, e 3 possíveis clusters de Mucopolissacaridose do tipo I.
- Foi analisada a distribuição geográfica dos rumores de acordo com a etapa de investigação, onde pôde ser observada uma maior concentração de clusters na região Nordeste.
- Foi realizada a análise da distribuição geográfica das etiologias relacionadas aos clusters, sendo vista uma maior frequência de doenças recessivas em todos os clusters analisados, principalmente na região Nordeste.
- Muitas populações isoladas foram ou estão sendo acompanhadas por equipes profissionais multidisciplinares, a fim de promover o diagnóstico e a investigação das doenças, além de propiciar aconselhamento genético, assistência médica adequada e políticas de saúde pública nestas populações.

## REFERÊNCIAS

Achatz MIW et al. (2007) The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Letters* 245: 96-102.

Achatz MI et al. (2009) Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian populations: case for newborn screening? *Lancet Oncol.* 10:920-925.

Amorim T et al. (2011) Clinical and demographic aspects of phenylketonuria in Bahia State, Brazil. *Rev Paul Pediatr* 29(4):612-7.

Aquino S et al. (2011) Estudo de pacientes com fendas labio-palatinas com pais consanguíneos. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 77:19-23.

Araujo AL et al. (2014) Identification of Structural Alterations in CX46 Gene in Patients with Congenital Cataracts. In: 60º Congresso Brasileiro de Genética, Guarujá. Anais eletrônicos - resumos. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética.

Araujo TF et al. (2012) Picnodisostose - Concentração de Famílias com Altas Taxas de Consanguinidade no Estado do Ceará Sugere Efeito Fundador. *Brazilian Journal in Healthy Promotion.* 27(5).

Beiguelman B (1994) A dinâmica dos genes nas famílias e nas populações. 2ª ed. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 286 pp.

Ben Turkia H et al. (2009) Incidence of mucopolysaccharidoses in Tunisia. *Tunis Med* 87:782-785.

Bittles AH (2002) Endogamy, consanguinity and community genetics. *Journal of Genetics* 8 (3):91-98.

Bittles AH (1994) The role and significance of consanguinity as a demographic variable. *Pop Dev Rev* 20:561-584.

Bittles AH e Black ML (2010) Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *PNAS* 7(1): 1779-1786.

Bunge S et al. (1994) Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. *Hum Mol Genet* 3(6):861-6.

Cardoso GL et al. (2014) DNA polymorphisms at BCL11A, HBS1L-MYB and Xmn1-HBG2 site loci associated with fetal hemoglobin levels in sickle cell anemia patients from Northern Brazil. *Blood Cells Mol Dis* 53(4):176-9.



Carvalho FM et al. (2010) FAM5C Contributes to Aggressive Periodontitis. PLoS ONE 5(4): e10053.

Castilla EE e Orioli IM (2004) ECLAMC: The Latin American collaborative study of congenital malformations. Community Genet 7:76-94.

Castilla EE (2005) Genetic Drift. On Being a Medical Geneticist. American Journal of Medical Genetics 138A: 197-198.

Castilla EE e Schüler-Faccini L (2014) From Rumors to Genetic Isolates. Genetics and Molecular Biology. 37(1-suppl):186-193.

Cavalcanti DP et al. (1999) Dandy-Walker malformation with postaxial polydactyly: further evidence for autosomal recessive inheritance. Am J Med Genet 85(2):183-4.

Cavalcanti DP et al. (2007) Fraser and Ablepharon macrostomia phenotypes: concurrence in one family and association with mutated FRAS1. Am J Med Genet A 143(3):241-7.

Cavalcanti DP et al. (2009) Diaphanospondylodysostosis - another evidence for autosomal recessive inheritance and exclusion of IFT80 gene. The European Society of Human Genetics Conference, Vienna.

Cavalcanti DP et al. (2011) Mutation in IFT80 in a fetus with the phenotype of Verma-Naumoff provides molecular evidence for Jeune-Verma-Naumoff dysplasia spectrum J Med Genet 48:88-92.

Chaves RG et al. (2011) Successful Screening for Gaucher Disease in a High-Prevalence Population in Tabuleiro do Norte (Northeastern Brazil): A Cross-Sectional Study JIMD Rep 1:73-78.

Chkioua L et al. (2011) Hurler disease (mucopolysaccharidosis type IH): clinical features and consanguinity in Tunisian population. Diagnostic Pathology 6:113.

Christianson A e Modell B (2004) Medical Genetics in Developing Countries. Annu. Rev. Genom. Human Genet 5:219-265.

Christianson A et al. (2006) March of Dimes Birth. Global Report on birth Defects. The hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation, New York, 85 pp.

Cohen T et al. (2004) Consanguinity, intracommunity and intercommunity marriages in a population sample of Israeli Jews. Ann Hum Biol 31:38-48.

Costa-Motta FM et al. (2011) Genetic studies in a cluster of mucopolysaccharidosis type VI patients in Northeast Brazil. *Mol Genet Metab* 104(4):603-607.

Costa-Motta FM et al. (2014) A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. *Hum Hered* 77(1-4):189-196.

Coucke PJ et al. (1999) Identification of two different mutations in the PDS gene in an inbred family with Pendred syndrome. *J Med Genet* 36: 475– 477.

de la Chapelle A (1993) Disease gene mapping in isolated human populations: The example of Finland. *J Med Genet* 30:857-865.

El Hazmi MAF et al. (1995) Consanguinity among the Saudi Arabian population. *J Med Genet* 32:623–626.7.

El Ela MHA et al. (2012) Population genetic study of diabetes and diabetic retinopathy among Egyptians. *Bratisl Lek Listy* 113(10): 595-598.

Ewald IP et al. (2011) Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dupin Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 9:12.

Fant ME et al. (2014) The Nexus of Prematurity, Birth Defects, and Intrauterine Growth Restriction: a Role for Plal-Regulated Pathways. *Frontiers in Pediatric | Neonatology* 12(8):1-6.

Favaro FP et al. (2011) Richieri-Costa–Pereira syndrome: A unique acrofacial dysostosis type. An overview of the Brazilian cases. *Am J Med Genet Part A.* 155:322–331.

Favaro FP et al. (2014) A Noncoding Expansion in EIF4A3 Causes Richieri-Costa-Pereira Syndrome, a Craniofacial Disorder Associated with Limb Defects. *Am J Hum Genet* 94, 120-128.

Freire-Maia A (1975) Genetics of acheiropodia (the handless and footless families of Brazil). *Clin Genet* 7(2):98-102.

Freire-Maia A (1981) Historical note: the extraordinary handless and footless families of Brazil - 50 years of acheiropodia. *Am J Med Genet* 9(1):31-41.

Freire-Maia N (1957) Inbreeding in Brazil. *Am J Hum Genet* 9:284-298.

Freire-Maia N (1958) Consanguineous Marriages in Brazil. I. Structure of Such Marriages. II. Factors of Geographic Distribution. *American Eugenics Society* 5(2).

Freire-Maia N (1964) The Genetical Load in the Bauru Japanese Isolate in Brazil. *Ann Hum Genet* 27; 329-39.

Freire-Maia N & Takehara N (1977) Inbreeding Effect on Precious Mortality in Japanese Communities of Brazil. *Ann Hum Genet* 41(1):99-102.

Freire-Maia N et al. (1978a) Genetic investigations in a Northern Brazilian island. I. Population structure. *Hum Hered* 28(5):386-96.

Freire-Maia N et al. (1978b) Genetic investigations in a Northern Brazilian island. II. Random drift. *Hum Hered* 28(6):401-10.

Freire-Maia N (1990) Genetics Effects in Brazilian Population Due to Consanguineous Marriages. *Am J Med Genet* 3(1): 115-7.

Figueiredo BC et al. (2006) Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. *J Med Genet* 43:91-96.

Fuller M et al. (2005) Prediction of neuropathology in mucopolysaccharidosis I patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 84:18-24.

Garritano S et al. (2010) Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat* 31:143-150.

Giugliani R et al. (2010) Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biology* 33(4):589-604.

Goldschmidt E et al. (1960) Changing marriage system in the Jewish communities in Israel. *Ann Hum Genet* 24:191-204.

Gort L et al. (1998) Analysis of five mutations in 20 mucopolysaccharidosis type 1 patients: high prevalence of the W402X mutation. *Mutations in brief no. 121. Online. Hum Mutat* 11(4):332-333.

Gosadi IM et al. (2014) Investigating the Potential Effect of Consanguinity on Type 2 Diabetes Susceptibility in a Saudi Population. *Hum Hered* 77: 197-206.

Gravena AAF et al. (2013) Idade materna e fatores associados a resultados perinatais. *Acta Paul Enferm* 26(2):130-135.

Grimberg K (2000) Nova Língua Interior: 500 anos de história dos judeus no Brasil. In: IBGE (ed) *Brasil: 500 anos de povoamento*. 1 ed. Brasília: IBGE.

Guerra Junior G (2005) Cristãos-novos no nordeste e os anões de Orobó (PE): a genética molecular ligada à história do Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 49(3):337-338.

Huber C et al. (2013) Exome Sequencing Identifies INPPL1 Mutations as a Cause of Opsismodysplasia. *The American Journal of Human Genetics* 92:1-6.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2011) <http://serieestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?no=10&op=0&vcodigo=RC67&t=nascidos-vivos-ocorridos-ano-sexo>. Acesso em set. 2015.

Jaber L et al. (1998) The impact of consanguinity worldwide. *Community Genet* 1:12–17.

Jaber L et al. (2000) Trends in the frequencies of consanguineous marriages in the Israeli Arab community. *Clin Genet* 58:106-110.

Jorge AAL et al. (2005) Efeito fundador da mutação E180splice no gene do receptor de hormônio de crescimento identificada em pacientes brasileiros com insensibilidade ao GH. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49(3):384-389.

Kakkis ED et al. (2001) Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 344(3):182-188.

Kimura L et al. (2012) Multilocus Family-Based Association Analysis of Seven Candidate Polymorphisms with Essential Hypertension in an African Derived Semi-Isolated Brazilian Population. *International Journal of Hypertension*. doi:10.1155/2012/859219.

Kimura L et al. (2014) A putative novel locus associated with essential hypertension mapped through a genome-wide scan in a large pedigree from African-derived Brazilian population. In: 60º Congresso Brasileiro de Genética, Guarujá. Anais eletrônicos - resumos. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética.

Khoury MJ et al. (1987) Inbreeding and prereproductive mortality in the old order Amish. I. Genealogic epidemiology of inbreeding. *Am J Epidemiol* 125(3):453-461.

Krieger H et al. (1965) Racial admixture in northeastern Brazil. *Ann Hum Genet* 29:113-125.

Laron Z (2004) Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1031-1044.

Liascovich R et al. (2001) Consanguinity in South America: Demographic Aspects. *Hum Hered* 51: 27-34.

Linhares SC et al. (2006) Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7). Family princeps' history, genealogy and geographical distribution. *Arq Neuropsiquiatr* 64(2-A):222-227.

Luna G et al. (2002) Ataxia Cerebelar II: Déficit de conhecimento da família. *Fam. Saúde Desenv* 4(1):39-50.

Maciel P et al. (1997) Mosaicism of the CAG repeat in CNS tissue in relation to age at death in spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease patients. *Am J Hum Genet* 60(4):993-996.

Macedo-Souza LI et al. (2005) Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy is linked to chromosome 11q13. *Ann Neurol* 57(5):730-737.

Macedo-Souza LI et al. (2009) Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy: new observations/locus refinement, and exclusion of candidate genes. *Ann Hum Genet* 73(Pt 3):382-387.

Maciel P et al. (1997) Mosaicism of the CAG repeat in CNS tissue in relation to age at death in spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease patients. *Am J Hum Genet* 60(4): 993–996.

Maeda K et al. (2007) Hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form, HMSN-P) among Brazilians of Japanese ancestry. *Clin Neurol Neurosurg* 109:830-832.

Manzoli GN et al. (2013) Non-syndromic hearing impairment in a multi-ethnic population of Northeastern Brazil. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77(7):1077-1082.

Marques L et al. (2014) Estimation of Genetic Disorder in Consanguineous Remnants Quilombo Communities in the Ponds Territory em São Raimundo Nonato/PI. In: 60º Congresso Brasileiro de Genética, Guarujá. Anais eletrônicos - resumos. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética.

Matte U et al. (1996) Study on possible increase in twinning rate at a small village in south Brazil. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 45(4):431-7.

Matte U et al. (2000) Unique frequency of known mutations in Brazilian MPS I patients. *Am J Med Genet* 90:108-109.

McKusick VA et al. (1964) Genetics and the Amish. *JAMA* 180:850-851, Editorial.

Melo et al. (2014) Strategies for genetic study of hearing loss in the Brazilian northeastern region. *Int J Mol Epidemiol Genet* 5(1):11-21.

Minillo RM et al. (2014) Novel deletion of SERPINF1 causes autosomal recessive osteogenesis imperfect type VI in two Brazilian families. *Mol Syndromol* 5(6):268-275.

Monteleone-Neto R et al. (1994) Apparently normal frequency of congenital anomalies in the highly polluted town of Cubatão, Brazil. *Am J Med Genet* 52(3):319-23.

Morais SQS & Souza GMC (2011) Representações sociais do Suicídio pela Comunidade de Dormentes - PE. *Psicologia: Ciência e Profissão* 31: 160-175

Moreno CA & Cavalcanti DP (2014) Identificação de Clusters de Doenças Esqueléticas Raras de Origem Genética no Brasil – Apresentação de Dados Preliminares. *Brazilian Journal in Healthy Promotion*. 27(5).

Morgan A et al. (2014) APOB rs693 is associated with response to lipid-lowering therapy in brazilians patients with familial hypercholesterolemia (HF). In: 60º Congresso Brasileiro de Genética, Guarujá. Anais eletrônicos - resumos. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética.

Morton NE (1964) Genetic studies of Northeastern Brazil. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 29:69-79.

Munoz MVR et al. (1997) Cerebello-trigeminal-dermal dysplasia (Gomez-Lopez-Hernandez syndrome): description of three new cases and review. *Am J Med Genet* 72:34-39.

Nelson J (1997) Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Irland. *Hum Genet* 101:255-258.

Néri M (2003) Retratos da Deficiência no Brasil. Rio de Janeiro: FGV, IBRE, CPS.

Oliveira LM et al. (2002) Riscos reprodutivos em região próxima ao pólo petroquímico de Triunfo no Sul do Brasil. *Rev. Saúde Pública* [online] 36: 81-87.

Oliveira FL et al. (2013) Netherton's syndrome and lepromatous leprosy: a mere coincidence? *International Journal of Dermatology* 52, 186–190.  
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://omim.org/> (fevereiro, 2015).

Pannain S et al (1999) Two different mutations in the thyroid peroxidase gene of a large inbred Amish kindred: power and limits of homozygosity mapping. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1061-1071.

Pastores GM et al. (2007) The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 91:37-47.

Pedroso et al. (2012) Machado-Joseph disease in Brazil: from the first descriptions to the emergence as the most common spinocerebellar ataxia. *Arq Neuropsiquiatr* 70(8):630-632.

Pereira RMC et al. (2007) Heterozygosity for a Mutation in the Growth Hormone-Releasing Hormone Receptor Gene Does Not Influence Adult Stature, But Affects Body Composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(6):2353-2357.

PHG Foundation 2014, [http://www.phgfoundation.org/impact/born\\_healthy](http://www.phgfoundation.org/impact/born_healthy) (janeiro, 2015).

Quelce-Salgado A et al. (1964) A new type of dwarfism with various bone aplasias and hypoplasias of the extremities. *Acta Genet Stat Med* 14:63-6.

Rede MPS Brasil, <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/> (novembro, 2014).

Ribas JL et al. (2009) High prevalence of rheumatoid factor associated with clinical manifestations of rheumatic disease in Kaingang and Guarani Indians from Southern Brazil. *Rheumatol Int* 29(4):427-30.

Sakata MT et al. (2009) DP Blomstrand dysplasia – evidence of founder effect in a small northeast Brazilian region. *Rev Med Minas Gerais* 19(2 Supl 1):S1-S138 p78.

Sakata MT et al. (2010) Síndrome de Neu-Laxova (SNL) numa grande família com alta taxa de endocruzamento e segregação de outras anomalias do espectro da SNL – manifestação em heterozigotos ou heterozigosidade como fator de risco? In: 56º Congresso Brasileiro de Genética, Guarujá. Anais eletrônicos - resumos. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética.

Sakata MT et al. (2011) Neu-Laxova syndrome (NLS) and congenital anomalies of the spectrum of this syndrome in a highly inbred family. Could these anomalies represent clinical manifestations in heterozygotes? Resumo ICHG-2011

Santos SC et al. (2008) A previously undescribed syndrome combining fibular agenesis/hypoplasia, oligodactylous clubfeet, anonychia/ungual hypoplasia and other defects. *American Journal of Medical Genetics*. 146A(24):3126-3131.

Santos SC et al. (2013) A endogamia explicaria a elevada prevalência de deficiências em populações do Nordeste brasileiro? *Ciência & Saúde Coletiva* 18(4):1141-1150.

Santos S. et al. (2014) Increased prevalence of inherited neuromuscular disorders due to endogamy in Northeast Brazil: the need of community genetics services. *J Community Genet* 5:199-203.

Severini MH et al. (1999) Six novel beta-galactosidase gene mutations in Brazilian patients with GM1-gangliosidosis. *Hum Mutat*. 13(5):401-409.

Silva EL et al. (1980) Ellis-van Creveld syndrome: report of 15 cases in an inbred kindred. *Journal of Medical Genetics* 17:349-356

Schwartz AD (1949) Descendants of Johannes Schwartz. Bern, IN: Family 231:1-243.

Soltys DT et al. (2013) Novel XPG (ERCC5) mutations affect DNA repair and cell survival after ultraviolet but not oxidative stress. *Hum Mutat* 34(3):481-489.

Souza AHO et al. (2004) Hormônio do Crescimento ou Somatotrófico: Novas Perspectivas na Deficiência Isolada de GH a Partir da Descrição da Mutação no Gene do Receptor do GHRH nos Indivíduos da Cidade de Itabaianinha, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 48(3):406-413.

Souza IR e Culpi L (2005) Valongo, genetic studies on an isolated Afro-Brazilian community. *Genetics and Molecular Biology* 28(3):402-406.

- Strauss KA e Puffenberger EG (2009) Genetics, medicine, and the Plain people. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 10:513-536.
- Tagliani-Ribeiro A et al. (2011) Twin Town in South Brazil: a Nazi's experiment or a genetic founder effect? *PLoS One* 6(6):e20328.
- Thong MK (2014) Birth Defects Registries in the Genomics Era: Challenges and Opportunities for Developing Countries. *Frontiers in Pediatrics* 12(60):1-3.
- Vianna FSL et al. (2013) Recognition of the phenotype of thalidomide embryopathy in countries endemic for leprosy: new cases and review of the main dysmorphological findings. *Clinical Dysmorphology* 22:59–63.
- Vieira DKR et al. (2013) Atenção em genética médica no SUS: a experiência de um município de médio porte. *Physis [online]* 23(1):243-261.
- Vijay S e Wraith JE (2005) Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 94:872-877.
- Weller M et al. (2012) Consanguineous unions and the burden of disability: a population-based study in communities of Northeastern Brazil. *Am J Hum Biol* 24:835-840.
- Wakefield JC, Kelsall JE e Morris SE (2000) Clustering, cluster detection and spatial variation in risk. In *Spatial Epidemiology: Methods and Application* (eds P. Elliot, J. C. Wakefield, N. G. Best and D. J. Briggs), pp. 128-152. Oxford: Oxford University Press.
- Wolf CM (2005) Albinism (OCA2) in ameridians. *Yearbook of Physical Anthropology* 48:118–140.
- World Health Organization (2006) *Management of Birth Defects and Haemoglobin Disorders*. WHO, Geneva, 27 pp.
- Zeegers MPA et al. (2004) Founder Mutations Among the Dutch. *European Journal of Hum Genet* 12: 591-600.
- Zlotogora J (2007) Multiple Mutations Responsible for Frequent Genetic Diseases in Isolated Populations. *European Journal of Human Genetics* 15:272-278.
- Zlotogora J et al. (2007b) Documentation of Inherited Disorders and Mutation Frequencies in the Different Religious Communities in Israel in the Israeli National Genetic Database. *Hum Mutat* 28(10):944-949.
- Zlotogora J et al. (2009) The Israeli National Genetic Database. *Isr Med Assoc J* 11:373-375.



## **APÊNDICES**

**Apêndice 1. Formulário de Avaliação de Rumor**

**Avaliação Sistemática de Rumores**

**FONTE=** \_\_\_\_\_ **DATA=** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**RESPONSÁVEL=** \_\_\_\_\_ **email=** \_\_\_\_\_

**ÁREA=** \_\_\_\_\_

**DOENÇA=** \_\_\_\_\_

<b>RELAÇÃO DE CASOS</b>			
<b>Nomes</b>	<b>Local de nascimento</b>	<b>Ano de nascimento ou idade</b>	<b>Doença, anomalia, etc</b>

**Tem mais casos na população?**  Não  Sim

**Você tem**  **conhecimento direto dos casos ou**  **ouviu falar deles?**

**Tem vários casos da mesma família?**  Não  Sim= indique quais

**Comentários:**

## Apêndice 1 (Continuação)

### Instruções do formulário

(verso da folha)

**FONTE** - Fonte do "rumor", nome de pessoa, ou jornal, ou relatório, etc.

**DATA** - Data de preenchimento desta tabela

**RESPONSÁVEL** - Nome e email da pessoa que preenche esta tabela

**ÁREA** - Área geográfica afetada, localidade/s, município/s, ou região do Estado.

**DOENÇA** - Doença ou característica reprodutiva: Gemelaridade, idade materna avançada, ou adolescente; consanguinidade; etc.

**Nomes** - Nomes que identificam a pessoa no local, não necessariamente nome legal, podendo ser apelido.

**Local de nascimento** - Com a maior precisão possível: cidade, localidade, povoado, arraial, etc.

**Ano de nascimento** - Ano é suficiente podendo também ser idade. Sendo ano use 4 dígitos (1942) e sendo idade apenas 2 (42 a).

**Doença** - Doença ou característica de interesse para cada pessoa.

**Anotações** - De uso livre. Por exemplo, indicar pessoas na listagem que pertencem a uma mesma família.

## Apêndice 2. CENISO – Guia de Fase II de Avaliação de Rumor

### CENISO-GUIA DA FASE II DE AVALIAÇÃO DE RUMOR

#### DADOS PREVIOS

RUMOR (Verbal por extenso): \_\_\_\_\_

FONTE: \_\_\_\_\_

LOCAL: Código IBGE em parênteses

Localidade: \_\_\_\_\_ ( )

Município: \_\_\_\_\_ ( ) Estado: \_\_\_\_ ( )

DOENÇA OU CARATERÍSTICA ( )CIDX \_\_\_\_\_

OUTRAS INFORMAÇÕES obtidas da internet e outras fontes, incluindo possíveis pessoas de contato local.

#### DADOS LOCAIS

Centros de saúde

Registro paroquial

Registro Civil

Líderes comunitários, nomes, telefones, endereços, emails; posições.

Percepção comunitária do problema.

Estratégia e plano de ação propostos.

Documentação existente: fotos de pacientes, fotos da localidade, livros locais, dados genealógicos, etc.

Sujeitos humanos: consentimento informado, comissão de ética, para pessoas e para e comunidade. Dados preliminares.

**Apêndice 3. Registro de rumores do CENISO.**

<i>ESTADO</i>	<i>LOCALIDADE</i>	<i>LAT S</i>	<i>LONG W</i>	<i>DOENÇA</i>	<i>MIM</i>	<i>ETIOLOGIA</i>	<i>FASE</i>	<i>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</i>
<b>Região Norte</b>								
<i>AM</i>	<i>Lábrea</i>	<i>7° 15'</i>	<i>64° 47'</i>	<i>Pé Torto, Congênito</i>	<i>#119800</i>	<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>AM</i>	<i>Rio Tapajós</i>	<i>2° 26'</i>	<i>54° 42'</i>	<i>Doença de Minamata</i>		<i>Amb</i>	<i>1</i>	
<i>PA</i>	<i>Abaetetuba</i>	<i>1° 42'</i>	<i>48° 52'</i>	<i>Síndrome de Waardenburg, Tipo 1</i>	<i>#193500</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	
<i>PA</i>	<i>Belém</i>	<i>1° 22'</i>	<i>48° 29'</i>	<i>Diabetes Mellitus</i>		<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>PA</i>	<i>Belém</i>	<i>1° 27'</i>	<i>48° 30'</i>	<i>Anemia Falciforme</i>	<i>#603903</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	<i>7</i>
<i>PA</i>	<i>Itupiranga</i>	<i>5° 8'</i>	<i>49° 19'</i>	<i>Diafanoespondilodisostose</i>	<i>#608022</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	<i>11</i>
<i>PA</i>	<i>Marabá</i>	<i>5° 22'</i>	<i>49° 7'</i>	<i>Sarcoma Precoce</i>	<i>*190030</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	
<i>PA</i>	<i>Maracanã (Fortalezinha)</i>	<i>00°35'</i>	<i>47°31'</i>	<i>Surdez congenita</i>	<i>124480%</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>TO</i>	<i>Chapada da Natividade</i>	<i>11°32'</i>	<i>47°52'</i>	<i>Anemia Falciforme</i>	<i>#603903</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	
<b>Região Nordeste</b>								
<i>AL</i>	<i>Água Branca</i>	<i>09°15'</i>	<i>37°56'</i>	<i>Aniridia</i>	<i>#106210</i>	<i>AD</i>	<i>4</i>	
<i>AL</i>	<i>Batalha</i>	<i>9° 40'</i>	<i>37° 7'</i>	<i>Condrodisplasia, Tipo Blomstrand</i>	<i>#215045</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>49</i>
<i>AL</i>	<i>Feira Grande</i>	<i>9° 54'</i>	<i>36° 40'</i>	<i>Doença de Huntington</i>	<i>#143100</i>	<i>AD</i>	<i>3</i>	
<i>AL</i>	<i>Geograficamente dispersa</i>			<i>Anemia Falciforme</i>	<i>#603903</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	
<i>AL</i>	<i>Girau do Ponciano</i>	<i>9° 53'</i>	<i>36° 49'</i>	<i>Mucopolidose II</i>	<i>#252500</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	

<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
AL	<i>Girau do Ponciano</i>	9° 53'	36° 49'	<i>Distrofia muscular nas pernas</i>	#310300	XL	1	
AL	<i>Maravilha</i>	9° 13'	37° 22'	<i>Síndrome de Kindler</i>	#173650	AR	2	
AL	<i>Mata Grande</i>	9° 7'	37° 44'	<i>Condrodissplasia, Tipo Blomstrand</i>	#215045	AR	4	49
AL	<i>Ouro Branco</i>	9° 10'	37° 21'	<i>Condrodissplasia, Tipo Blomstrand</i>	#215045	AR	4	49
AL	<i>Povoado de Marruas, Craíbas</i>	9° 37'	36° 46'	<i>Amarelos</i>		NI	2	
AL	<i>Santana do Mundaú</i>	9° 10'	36° 13'	<i>Albinismo Cutâneo, sem Problemas Visuais</i>	#203200	AR	2	
BA	<i>Eunapolis</i>	16° 22'	39° 34'	<i>Síndrome de Netherton</i>	#256500	AR	1	45
BA	<i>Geograficamente dispersa</i>			<i>Albinismo de Tipo Indefinido</i>	#203200	AR	2	
BA	<i>Itacaré</i>	14° 16'	38° 59'	<i>Nanismo</i>		NI	1	
BA	<i>Itapé</i>	14° 53'	39° 25'	<i>Síndrome de Meckel, Tipo I</i>	#249000	AR	2	
BA	<i>João Dourada (povoado Gameleira)</i>	11° 20'	41° 39'	<i>Lupus</i>	#152700	AR	1	
BA	<i>João Dourada (povoado Gameleira)</i>	11° 20'	41° 39'	<i>Vitiligo</i>		NI	1	
BA	<i>Maraú (Ilha dos Sapinhos)</i>	14° 06'	38° 59'	<i>Albinismo Óculo-Cutâneo, Tipo II</i>	#203100	AR	2	
BA	<i>Miguel Calmon</i>	11° 25'	40° 35'	<i>Albinismo Óculo-Cutâneo, Tipo II</i>	#203100	AR	2	

<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
BA	Monte Santo	10°26'	39°19'	Surdez, autossômica recessiva IA	#220290	AR	4	34
BA	Monte Santo	10°26'	39°19'	Mucopolissacaridose, Tipo VI	#253200	AR	4	63, 64
BA	Monte Santo			Fenilcetonuria	#261600	AR	1	
BA	Salvador (Ilha da Maré)	12° 58'	38° 02'	Albinismo Óculo-Cutâneo, Tipo II	#203100	AR	2	
BA	Sul da Bahia			Condrodissplasia, Tipo de Grebe	#200700	AR	4	47
CE	Aquiraz	3° 54'	38° 23'	Mucopolissacaridose, Tipo II	#309900	XL	2	
CE	Aracati	4° 33'	37° 46'	Tricoepitelioma Familiar	#601606	AD	3	
CE	Brejo Santo	7° 29'	38° 59'	Câncer Familiar		MF	1	
CE	Canindé	4° 21'	39° 18'	Ataxia Espinocerebelar 2	#183090	AD	1	
CE	Cascavel	4° 7'	38° 14'	Doença Neuromuscular		NI	1	
CE	Crateús	5° 10'	40° 40'	Ataxia Spinocerebelar 7	#164500	AD	2	28, 29
CE	Fortaleza	3°43'	38°32'	Atrofia Muscular Bulbar e Espinhal, Ligado ao X 1	#313200	AR	1	
CE	Fortaleza	3° 43'	38° 32'	Raquitismo Hipofosfatêmico, Ligado ao X Dominante	#307800	XL	1	
CE	Fortaleza	3° 43'	38° 32'	Displasia Ectodérmica 1, Hipoidrótica, Ligada ao X	#305100	XL	1	
CE	Fortaleza	3° 43'	38° 32'	Síndrome de Ehlers-Danlos, Tipo I	#130000	AD	1	

<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
CE	Fortaleza	3°43'	38° 32''	Osteogênese Imperfeita, Tipo II	#166200	AD	1	
CE	Geograficamente dispersa			Picnodisostose	#265800	AR	2	6
CE	Icapuí (Praia de Ponta Grossa)	4° 42'	37° 21'	Alterações Ósseas		NI	1	
CE	Milagres	7° 18'	38° 56'	Alteração de marcha sem ataxia, hipotrofia		NI	1	
CE	Mombaça	5° 44'	39° 37'	Mucopolissacaridose, Tipo IVA	#253000	AR	2	
CE	Quixeré	5° 4'	37° 59'	Mucopolissacaridose, Tipo VI	#253200	AR	2	
CE	São Gonçalo do Amarante	3° 36'	38° 58'	Osteogênese Imperfeita, Tipo II	#166200	AD	1	
CE	Sobral	3° 41'	40° 21'	Doença de Stargardt	#600110	AD	1	
CE	Tabuleiro do Norte	5°15'	38°07'	Doença de Gaucher, Tipo I	#230800	AR	4	
CE	Várzea Alegre	5° 21'	40° 23'	Alterações Neurológicas Inespecíficas		NI	1	
MA	Cururupu (Ilha dos Lençóis)	1° 49'	44° 51'	Albinismo de Tipo Indefinido	#203200	AR	4	19, 20
MA	Distrito de Regada em Cajari	3° 19'	45° 0'	Talidomida-Focomelia		Amb	4	60
MA	Geograficamente dispersa			Displasia Costela-Curta Polidactilia tipo 3	#613091	AR	2	41
MA	São Luís	2° 30'	44° 18'	Epilepsia Mioclônica de Unverricht e Lundborg	#254800	AR	1	



<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
MA	Tutóia	2° 45'	42° 15'	Ataxia Telandiectasia	#208900	AR	1	
PB	Bom Sucesso	6° 26'	37° 55'	Doença de Machado-Joseph	#109150	AD	2	
PB	Campina Grande	7° 12'	35° 52'	Mucopolissacaridose, Tipo IVA	#253000	AR	2	
PB	Campina Grande	7° 13'	35° 52'	Obesidade	#601665	MF	1	
PB	Casserengue	6° 48'	35° 49'	Caroços no rosto e partes do corpo		NI	1	
PB	Congo	7° 47'	36° 39'	Mucopolissacaridose, Tipo IVA	#253000	AR	2	
PB	Coxixola	7° 37'	36° 36'	Mucopolissacaridose, Tipo IVA	#253000	AR	2	
PB	Gado Bravo	7° 35'	35° 49'	Síndrome de Usher	#276902	AR	3	37
PB	Gado Bravo e regiões	7° 34'	35° 47'	Hiperplasia Adrenal, Congênita	#201910	AR	2	
PB	Jericó	6° 32'	37° 48'	Distrofia Muscular, Cinturas Pélvica e Escapular, Tipo 2B	#253601	AR	2	
PB	Jericó	6° 32'	37° 48'	Doença de Machado-Joseph	#109150	AD	2	
PB	Lagoa	6° 34'	37° 55'	Doença de Machado-Joseph	#109150	AD	2	
PB	Ouro Velho	7° 17'	37° 09'	Distrofia Muscular, Tipo de Becker	#300376	XL	2	
PB	Queimadas	7° 21'	35° 54'	Xantomatose Cerebrotendinea	#213700	AR	2	

<i>ESTADO</i>	<i>LOCALIDADE</i>	<i>LAT S</i>	<i>LONG W</i>	<i>DOENÇA</i>	<i>MIM</i>	<i>ETIOLOGIA</i>	<i>FASE</i>	<i>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</i>
<i>PB</i>	<i>Queimadas</i>	<i>7° 21'</i>	<i>35° 54'</i>	<i>Surdez, Autosossômica Recessiva 26</i>	<i>605428%</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Região do Cariri</i>	<i>7° 28'</i>	<i>36° 39'</i>	<i>Mucopolissacaridose, Tipo IVA</i>	<i>#253000</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Região do Cariri</i>			<i>Mucopolissacaridose, Tipo IIC</i>	<i>#252930</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Santa Cruz</i>	<i>6° 31'</i>	<i>38° 03'</i>	<i>Doença de Niemann-Pick</i>	<i>#257220</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Santa Cruz</i>	<i>6° 31'</i>	<i>38° 03'</i>	<i>Doença de Machado-Joseph</i>	<i>#109150</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Santa Cruz</i>	<i>6° 31'</i>	<i>38° 03'</i>	<i>Distrofia Miotônica 1</i>	<i>#160900</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>São Francisco</i>	<i>6° 36'</i>	<i>38° 05'</i>	<i>Ataxia Telandictasia</i>	<i>#208900</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Sossêgo</i>	<i>6° 45'</i>	<i>36° 14'</i>	<i>Doença de Charcot-Marie-Tooth</i>	<i>#606482</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Uiraúna</i>	<i>6° 31'</i>	<i>38° 24'</i>	<i>Ataxia Telandictasia</i>	<i>#208900</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Uiraúna</i>	<i>6° 31'</i>	<i>38° 24'</i>	<i>Doença de Machado-Joseph</i>	<i>#109150</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Uiraúna</i>	<i>6° 31'</i>	<i>38° 24'</i>	<i>Neurofibromatose, Tipo I</i>	<i>#162200</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>PB</i>	<i>Vieirópolis</i>	<i>6° 30'</i>	<i>38° 15''</i>	<i>Atrofia Muscular Espinhal, Tipo I</i>	<i>#253300</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PE</i>	<i>Belo Jardim</i>	<i>7° 47'</i>	<i>35° 35'</i>	<i>Opsismodisplasia</i>	<i>#258480</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	<i>24</i>
<i>PE</i>	<i>Buíque (Fazenda Cavallo)</i>	<i>8°44'</i>	<i>37°7'</i>	<i>Síndrome de Ellis-van Creveld</i>	<i>#225500</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	<i>55</i>
<i>PE</i>	<i>Dormentes</i>	<i>8°26'</i>	<i>40°45'</i>	<i>Suicídios / Consanguinidade</i>		<i>AR</i>	<i>1</i>	<i>40</i>
<i>PE</i>	<i>Gameleira</i>	<i>8° 35'</i>	<i>35° 23'</i>	<i>Síndrome de Costela Curta e Polidactilia, Tipo II</i>	<i>#263510</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	<i>12</i>

<i>ESTADO</i>	<i>LOCALIDADE</i>	<i>LAT S</i>	<i>LONG W</i>	<i>DOENÇA</i>	<i>MIM</i>	<i>ETIOLOGIA</i>	<i>FASE</i>	<i>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</i>
<i>PE</i>	<i>Orobó</i>	<i>7° 44'</i>	<i>35° 36'</i>	<i>Síndrome de Laron</i>	<i>#262500</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>23, 25</i>
<i>PE</i>	<i>Quipapá</i>	<i>08°49'</i>	<i>36° 00'</i>	<i>Albinismo Óculo-Cutâneo, Tipo II</i>	<i>#203200</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>PI</i>	<i>Betânia do Piauí</i>	<i>8° 8'</i>	<i>40° 47'</i>	<i>Síndrome do Olho de Peixe</i>	<i>#136120</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>PI</i>	<i>Canto do Buriti</i>	<i>8° 10'</i>	<i>42° 56'</i>	<i>Síndrome do Olho de Peixe</i>	<i>#136120</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>PI</i>	<i>Esperantina</i>	<i>5° 20'</i>	<i>48° 30'</i>	<i>Porfíria Aguda Intermitente</i>	<i>#176000</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	
<i>PI</i>	<i>Jaicós (Várzea Queimada)</i>	<i>7° 16'</i>	<i>41° 12'</i>	<i>Surdez Congênita</i>	<i>124480%</i>	<i>NI</i>	<i>1</i>	
<i>PI</i>	<i>Picos</i>	<i>7° 4'</i>	<i>41° 28'</i>	<i>Síndrome de Fibromatose Hialina</i>	<i>#228600</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	
<i>PI</i>	<i>São Raimundo Nonato</i>	<i>9° 0'</i>	<i>42° 41'</i>	<i>Consanguinidade com malformações</i>		<i>NI</i>	<i>1</i>	<i>35</i>
<i>RN</i>	<i>Baraúna</i>	<i>5° 4'</i>	<i>37° 37'</i>	<i>Síndrome de Retardo Mental do X-Frágil</i>	<i>#300624</i>	<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>RN</i>	<i>Coronel João Pessoa</i>	<i>6° 16'</i>	<i>38° 25'</i>	<i>SPOAN</i>	<i>609541%</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	
<i>RN</i>	<i>Doutor Severiano</i>	<i>6° 05'</i>	<i>38° 22'</i>	<i>SPOAN</i>	<i>609541%</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	
<i>RN</i>	<i>Encanto</i>	<i>6° 06'</i>	<i>38° 18'</i>	<i>SPOAN</i>	<i>609541%</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	
<i>RN</i>	<i>Macau (Comunidade Boa Vista)</i>	<i>04° 49'</i>	<i>37° 02'</i>	<i>Doença Muscular Neurodegenerativa</i>		<i>NI</i>	<i>1</i>	<i>53</i>
<i>RN</i>	<i>Natal e municípios vizinhos</i>	<i>5° 47'</i>	<i>35° 12'</i>	<i>Fendas Orais</i>	<i>119530%</i>	<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>RN</i>	<i>Olho-d'água do Borges</i>	<i>5° 57'</i>	<i>37° 42'</i>	<i>Paraparesia Espástica 35, Autossômica Recessiva</i>	<i>#612319</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	

<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
RN	<i>Olho-d'água do Borges</i>	5° 57'	37° 42'	<i>Osteogênese Imperfeita, Tipo II</i>	#166210	AD	2	
RN	<i>Ouro Branco</i>	6° 42'	36° 56'	<i>Distrofia Muscular, Cinturas Pélvica e Escapular, Tipo 2B</i>	#253601	AR	2	
RN	<i>Pau dos Ferros</i>	6° 06'	38° 12'	<i>SPOAN</i>	609541%	AR	4	
RN	<i>Pequena vila próxima de Baía Formosa</i>	6° 22'	35° 0'	<i>Albinismo Óculo-Cutâneo, Tipo II</i>	#203200	AR	1	
RN	<i>Pilões</i>	6° 16'	38° 02'	<i>Paraparesia Espástica 35, Autossômica Recessiva</i>	#612319	AR	2	
RN	<i>Pilões</i>	6° 16'	38° 02'	<i>Ataxia de Friedriech 1</i>	#229300	AR	2	
RN	<i>Pilões</i>	6° 16'	38° 02'	<i>Atrofia Muscular Espinal, Tipo II</i>	#253550	AR	2	
RN	<i>Pilões</i>	6° 16'	38° 02'	<i>Mucopolissacaridose, Tipo VII</i>	#253220	AR	2	
RN	<i>Pilões</i>	6° 16'	38° 02'	<i>Distrofia Muscular Congênita, Merosina-Deficiente, 1A</i>	#607855	AR	2	
RN	<i>Riacho de Santana</i>	6° 15'	38° 19'	<i>Síndrome Santos</i>	613005	AR	4	52
RN	<i>São Miguel</i>	6° 12'	39° 29'	<i>SPOAN</i>	609541%	AR	4	
RN	<i>São Miguel</i>	6° 12'	39° 29'	<i>Paraparesia Espástica 35, Autossômica Recessiva</i>	#612319	AR	2	
RN	<i>São Miguel</i>	6° 12'	39° 29'	<i>Mucopolissacaridose, Tipo VII</i>	#253220	AR	2	

<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Síndrome de Deficiência de alfa-talassemia, Ligado ao X</i>	<i>#301040</i>	<i>XL</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Síndrome de Usher</i>	<i>#276900</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Distrofia Muscular, Tipo de Duchenne</i>	<i>#310200</i>	<i>XL</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Lipodistrofia, Congênita Generalizada, Tipo 2</i>	<i>#269700</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Acondroplasia</i>	<i>#100800</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Doença de Charcot-Marie-Tooth</i>	<i>#606482</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Atrofia Muscular Espinhal, Tipo I</i>	<i>#253300</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Síndrome de Lesch-Nyhan</i>	<i>#300322</i>	<i>XL</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Surdez, Autossômica Dominante 18</i>	<i>606012%</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Pé Torto, Congênito</i>	<i>#119800</i>	<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>RN</i>	<i>São Miguel</i>	<i>6° 12'</i>	<i>39° 29'</i>	<i>Displasia Acetabular Luxação Congênita de Quadril</i>	<i>#142700</i>	<i>MF</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>Serrinha dos Pintos</i>	<i>06°06'</i>	<i>37°57'</i>	<i>SPOAN</i>	<i>609541%</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>30, 31</i>
<i>RN</i>	<i>Serrinha dos Pintos</i>	<i>6° 06'</i>	<i>37° 57'</i>	<i>Paraparesia Espástica 35, Autossômica Recessiva</i>	<i>#612319</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>RN</i>	<i>Serrinha dos Pintos</i>	<i>6° 06'</i>	<i>37° 57'</i>	<i>Fibrose Cística</i>	<i>#219700</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	

<i>ESTADO</i>	<i>LOCALIDADE</i>	<i>LAT S</i>	<i>LONG W</i>	<i>DOENÇA</i>	<i>MIM</i>	<i>ETIOLOGIA</i>	<i>FASE</i>	<i>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</i>
<i>SE</i>	<i>Itabaianinha</i>	<i>11° 16'</i>	<i>37° 47'</i>	<i>Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento, Tipo IA</i>	<i>#262400</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>46, 57</i>
<i>SE</i>	<i>Nossa Senhora da Glória</i>	<i>10° 13'</i>	<i>37° 25'</i>	<i>Gangliosidose, Tipo I</i>	<i>#230500</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	
<i>SE</i>	<i>Tobias Barreto</i>			<i>Doença de Charcot-Marie-Tooth</i>	<i>#606482</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	
<b><i>Região Centro-Oeste</i></b>								
<i>DF</i>	<i>Brasília</i>	<i>10° 0'</i>	<i>55° 0'</i>	<i>Polidactilia Pré-Axial</i>	<i>#174500</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	
<i>GO</i>	<i>Faina</i>	<i>15° 26'</i>	<i>50° 21'</i>	<i>Xeroderma Pigmentoso</i>	<i>#278730</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>56</i>
<i>MT</i>	<i>Jangada</i>	<i>15° 14'</i>	<i>56° 29'</i>	<i>Mucopolissacaridose, tipo I</i>	<i>#607014</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>MS</i>	<i>Três Lagoas</i>	<i>20° 45'</i>	<i>51° 41'</i>	<i>Síndrome de Fraser</i>	<i>#219000</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<b><i>Região Sudeste</i></b>								
<i>ES</i>	<i>Guarapari</i>	<i>20° 39'</i>	<i>40° 30'</i>	<i>Malformações</i>		<i>Amb</i>	<i>1</i>	
<i>ES</i>	<i>Jetibá</i>	<i>20° 1'</i>	<i>40° 44'</i>	<i>Malformações</i>		<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>ES</i>	<i>Santa Maria de Jetibá</i>	<i>20° 1'</i>	<i>40° 44'</i>	<i>Câncer de Pele</i>		<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>MG</i>	<i>Geograficamente dispersa</i>			<i>Aquiropodia</i>	<i>#200500</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>17, 18</i>
<i>MG</i>	<i>Alfenas</i>	<i>21° 25'</i>	<i>45° 56'</i>	<i>Fendas Orais</i>	<i>119530%</i>	<i>MF</i>	<i>4</i>	<i>4</i>
<i>MG</i>	<i>Bueno Brandão</i>	<i>22° 26'</i>	<i>46° 21'</i>	<i>Osteogênese Imperfeita, Tipo VI</i>	<i>#613982</i>	<i>AR</i>	<i>3</i>	<i>38</i>
<i>MG</i>	<i>Cambuí</i>	<i>22° 34'</i>	<i>46° 3'</i>	<i>Síndrome de Meckel, Tipo I</i>	<i>#249000</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	

<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
MG	Extrema	22° 51'	46° 19'	Síndrome de Meckel, Tipo 1	#249000	AR	2	
MG	Geograficamente dispersa			SPENCD	271550%	NI	2	41
MG	Goianá	21° 32'	43° 12'	Gemelaridade		MF	1	
MG	Ipatinga (Região do Vale do Aço)	19°28'	42°32'	Defeitos de Tubo Neural		NI	1	
MG	Jequitinhonha	16° 26'	41° 00'	Cartilage hair hypoplasia	#250250	AR	2	
MG	Noroeste de MG (região do Parque Nacional Grande Sertão Veredas)			Hipopigmentação e Retardo Mental		NI	1	
MG	Pouso Alegre	22° 13'	45° 56'	Síndrome de Meckel, Tipo I	#249000	AR	2	
MG	São José do Pântano	22° 13'	45° 56'	Síndrome de Neu-Laxova	256520%	AR	4	50, 51
MG	Unai	16° 21'	46° 54'	Síndrome de Retardo Mental do X-Frágil	#300624	XL	1	
RJ	Angra dos Reis	23° 0'	44° 19'	Malformações		Amb	3	61
RJ	Campos dos Goytacazes	21° 45'	41° 19'	Hérnia Diafragmática, Congênita	142340%	Amb	1	
RJ	Mangaratiba (Ilha de Marambaia)	22° 57'	44° 2'	Malformações		MF	1	
RJ	Região de Duque de Caxias	22°47'	43°18'	Periodontite Agressiva 1	#170650	AR	4	8
RJ	Rio de Janeiro	22° 49'	43° 12'	Ataxia Espinocerebelar 7	#164500	AD	2	
SP	Caçapava	23° 6'	45° 42'	Anencefalia	206500%	Amb	1	

<i>ESTADO</i>	<i>LOCALIDADE</i>	<i>LAT S</i>	<i>LONG W</i>	<i>DOENÇA</i>	<i>MIM</i>	<i>ETIOLOGIA</i>	<i>FASE</i>	<i>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</i>
<i>SP</i>	<i>Campinas</i>	<i>22° 54'</i>	<i>47° 03'</i>	<i>Cartilage hair hypoplasia</i>	<i>#250250</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Campinas</i>	<i>22° 54'</i>	<i>47° 03'</i>	<i>Diafanoespondilodisostose</i>	<i>#608022</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Coronel Macedo</i>	<i>23° 37'</i>	<i>49° 18'</i>	<i>Síndrome de Retardo Mental do X-frágil</i>	<i>#300624</i>	<i>XL</i>	<i>1</i>	
<i>SP</i>	<i>Cubatão</i>	<i>23° 53'</i>	<i>46° 25'</i>	<i>Anencefalia</i>	<i>206500%</i>	<i>Amb</i>	<i>4</i>	<i>39</i>
<i>SP</i>	<i>Indaiatuba</i>	<i>23° 05'</i>	<i>47° 13'</i>	<i>Síndrome de Dandy-Walker</i>	<i>220200%</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>9</i>
<i>SP</i>	<i>Interior de São Paulo</i>			<i>Catarata Congênita</i>	<i>#601885</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	<i>5</i>
<i>SP</i>	<i>Itu</i>	<i>23° 15'</i>	<i>47° 17'</i>	<i>Síndrome de Fraser</i>	<i>#219000</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Jundiaí</i>	<i>23° 11'</i>	<i>46° 53'</i>	<i>Gangliosidose, Tipo I</i>	<i>#230500</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Limeira</i>	<i>22° 32'</i>	<i>47° 24'</i>	<i>Síndrome de Apert</i>	<i>#101200</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Luís Antônio</i>	<i>21° 33'</i>	<i>47° 42'</i>	<i>Albinismo Óculo-Cutâneo, Tipo II Retardo Mental, Ligado ao X</i>	<i>#203200 #300419</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	
<i>SP</i>	<i>Mogi Guaçu</i>	<i>22° 22'</i>	<i>46° 56'</i>	<i>Síndrome de Meckel, Tipo 1</i>	<i>#249000</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Paulínia</i>	<i>22° 45'</i>	<i>47° 09'</i>	<i>Síndrome de Apert</i>	<i>#101200</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Piracicaba</i>	<i>22° 43'</i>	<i>47° 38'</i>	<i>Síndrome de Meckel, Tipo 1</i>	<i>#249000</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>SP</i>	<i>Piracicaba - Santa Olímpia</i>	<i>22° 43'</i>	<i>47° 38'</i>	<i>Beta-Talassemia</i>	<i>#613985</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	
<i>SP</i>	<i>Região de Ribeirão Preto</i>	<i>21° 10'</i>	<i>47° 48'</i>	<i>Displasia Dérmica Trigeminal Cerebelar Gómez-López-Hernández</i>	<i>601853</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>43</i>



<b>ESTADO</b>	<b>LOCALIDADE</b>	<b>LAT S</b>	<b>LONG W</b>	<b>DOENÇA</b>	<b>MIM</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>FASE</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</b>
SP	Salto	23° 12'	47° 17'	Síndrome de Meckel, Tipo 1	#249000	AR	2	
SP	Santo Antônio de Posse	22° 36'	46° 55'	Síndrome de Seckel 1	#210600	AR	2	
SP	São Paulo	23° 29'	46° 38'	Ataxia Espinocerebelar 1	#164400	AD	2	
SP	São Paulo	23° 32'	46° 38'	Hipercolesterolemia	#144010	AD	1	42
SP	São Paulo	23° 32'	46° 38'	Hemocromatose Hereditária	#144010	AD	1	
SP	Sta. Cruz das Palmeiras	21° 48'	47° 15'	Síndrome de Miller	#263750	AR	2	
SP	Sumaré	22° 49'	47° 15'	Síndrome de Meckel, Tipo 1	#249000	AR	2	
SP	Sumaré	22° 49'	47° 15'	Síndrome de Miller	#263750	AR	2	
SP	Tupã (Distrito de Varpa)	21°56'	50°30'	Consanguinidade		NI	1	
SP	Ubatuba (Ilha dos Porcos)	23° 26'	45° 4'	Baixa Estatura		NI	1	
SP	Vale do Ribeira	48° 0'	48° 0'	Síndrome de Richieri-Costa-Pereira	#268305	AR	2	15, 16
SP	Vale do Ribeira	24° 41'	48° 0'	Obesidade	#601665	MF	3	
SP	Vale do Ribeira	24° 41'	48° 0'	Consanguinidade		NI	3	
SP	Vale do Ribeira (Jacupiranga)	24° 41'	48° 0'	Hipertensão	#145500	MF	3	26, 27
SP	Valinhos	22° 58'	46° 59'	Síndrome de Apert	#101200	AD	2	
SP	Vinhedo	23° 01'	46° 58'	Síndrome de Fraser	#219000	AR	4	10

<i>ESTADO</i>	<i>LOCALIDADE</i>	<i>LAT S</i>	<i>LONG W</i>	<i>DOENÇA</i>	<i>MIM</i>	<i>ETIOLOGIA</i>	<i>FASE</i>	<i>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</i>
<i>SP</i>	<i>Vinhedo</i>	<i>23° 01'</i>	<i>46° 58'</i>	<i>Doença do Xarope do Bordo</i>	<i>#248600</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<b><i>Região Sul</i></b>								
<i>PR</i>	<i>Paraná</i>			<i>Carcinoma Adrenocortical, Hereditário</i>	<i>#202300</i>	<i>AD</i>	<i>4</i>	<i>21, 22</i>
<i>PR</i>	<i>Reserva Kaingang - Mangueirinha</i>	<i>25° 56'</i>	<i>52° 10'</i>	<i>Artrite Reumatóide</i>	<i>#180300</i>	<i>MF</i>	<i>4</i>	<i>48</i>
<i>RS</i>	<i>Cândido Godoi</i>	<i>27° 57'</i>	<i>54° 45'</i>	<i>Gemelaridade</i>		<i>MF</i>	<i>4</i>	<i>36, 59</i>
<i>RS</i>	<i>Caxias do Sul</i>	<i>29° 6'</i>	<i>51° 11'</i>	<i>Glicogenose tipo I</i>	<i>#232200</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>RS</i>	<i>Fortaleza dos Valos</i>	<i>28° 46'</i>	<i>53° 13"</i>	<i>Linfedema, Hereditário, IA</i>	<i>#153100</i>	<i>NI</i>	<i>1</i>	
<i>RS</i>	<i>Garibaldi</i>	<i>29° 14'</i>	<i>51° 31'</i>	<i>Glicogenose tipo I</i>	<i>#232200</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>RS</i>	<i>General Câmara</i>	<i>29° 54'</i>	<i>51° 45'</i>	<i>Doença de Machado-Joseph</i>	<i>#109150</i>	<i>AD</i>	<i>3</i>	
<i>RS</i>	<i>Geograficamente dispersa</i>			<i>Câncer Mama-Ovário, Familiar</i>	<i>#604370</i>	<i>AD</i>	<i>4</i>	<i>14</i>
<i>RS</i>	<i>Geograficamente dispersa</i>			<i>Doença de Machado Joseph</i>	<i>#109150</i>	<i>AD</i>	<i>3</i>	<i>32</i>
<i>RS</i>	<i>Grande Porto Alegre</i>	<i>30° 1'</i>	<i>51° 13'</i>	<i>Gangliosidose, Tipo I</i>	<i>#230500</i>	<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>54</i>
<i>RS</i>	<i>Humaitá (Sede Nova)</i>	<i>27° 33'</i>	<i>53° 58'</i>	<i>Ictiose Congênita, Autossômica Recessiva 6</i>	<i>#612281</i>	<i>AR</i>	<i>2</i>	
<i>RS</i>	<i>Interior</i>			<i>Albinismo Óculo-Cutâneo, Tipo II</i>	<i>#203200</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	
<i>RS</i>	<i>Montenegro</i>	<i>29° 41'</i>	<i>51° 27'</i>	<i>Anencefalia</i>	<i>206500%</i>	<i>Amb</i>	<i>4</i>	<i>44</i>
<i>RS</i>	<i>Portão</i>	<i>29° 42'</i>	<i>51° 14'</i>	<i>Nanismo</i>		<i>NI</i>	<i>1</i>	

<i>ESTADO</i>	<i>LOCALIDADE</i>	<i>LAT S</i>	<i>LONG W</i>	<i>DOENÇA</i>	<i>MIM</i>	<i>ETIOLOGIA</i>	<i>FASE</i>	<i>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA</i>
<i>RS</i>	<i>Região do Vale do Rio dos Sinos, próximo à Porto Alegre</i>	<i>30° 1'</i>	<i>51° 13'</i>	<i>Anencefalia</i>	<i>206500%</i>	<i>MF</i>	<i>1</i>	
<i>RS</i>	<i>Santa Vitoria do Palmar</i>	<i>33° 32'</i>	<i>53° 20'</i>	<i>Doença de Charcot-Marie-Tooth</i>	<i>#118200</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	
<i>RS</i>	<i>São Marcos</i>	<i>28° 58'</i>	<i>51° 4'</i>	<i>Polipose Adenomatosa Familiar 1</i>	<i>#175100</i>	<i>AD</i>	<i>1</i>	
<i>RS</i>	<i>Sao Pedro do Sul</i>	<i>29° 37'</i>	<i>51° 45'</i>	<i>Doença de Machado-Joseph</i>	<i>#109150</i>	<i>AD</i>	<i>3</i>	
<i>RS</i>	<i>Sul do Brasil</i>			<i>Albinismo</i>	<i>#203200</i>	<i>AR</i>	<i>1</i>	<i>62</i>
<i>RS</i>	<i>Triunfo</i>	<i>29° 56'</i>	<i>51° 43'</i>	<i>Malformações</i>		<i>Amb</i>	<i>4</i>	<i>44</i>
<i>RS</i>	<i>Triunfo</i>	<i>29° 56'</i>	<i>51° 43'</i>	<i>Anencefalia</i>	<i>206500%</i>	<i>Amb</i>	<i>4</i>	<i>44</i>
<i>SC</i>	<i>Criciúma</i>	<i>28° 40'</i>	<i>49° 22'</i>	<i>Anencefalia</i>	<i>206500%</i>	<i>Amb</i>	<i>1</i>	
<i>SC</i>	<i>Valongo</i>			<i>Consanguinidade</i>		<i>AR</i>	<i>4</i>	<i>58</i>
<b><i>Geograficamente Dispersos</i></b>								
<i>Brasil</i>	<i>Geograficamente dispersa / Descendentes de japoneses</i>			<i>Neuropatia Motora e Sensorial Hereditária</i>	<i>604484%</i>	<i>AD</i>	<i>2</i>	<i>33</i>
<i>Brasil</i>	<i>Sul e Sudeste do Brasil</i>			<i>Síndrome de Li-Fraumeni 1</i>	<i>#151623</i>	<i>AD</i>	<i>4</i>	<i>1, 2</i>

Legenda: AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; XL: ligada ao cromossomo X; MF: multifatorial; Amb: ambiental; NI: não especificado.

Referências Bibliográficas: 1 Achatz et al. (2009); 2 Achatz et al. (2009); 3 Amorim et al. (2011); 4 Aquino et al. (2011); 5 Araujo et al. (2014); 6 Araujo et al. (2012); 7 Cardoso et al. (2014); 8 Carvalho et al. (2010); 9 Cavalcanti et al. (1999); 10 Cavalcanti et al. (2007); 11

Cavalcanti et al. (2009); 12 Cavalcanti et al. (2011); 13 Chaves et al. (2011); 14 Ewald et al. (2011); 15 Favaro et al. (2011); 16 Favaro et al. (2014); 17 Freire-Maia A et al. (1975); 18 Freire-Maia A et al. (1981); 19 Freire-Maia N et al. (1978a); 20 Freire-Maia N et al. (1978b); 21 Figueiredo et al. (2006); 22 Garritano et al. (2010); 23 Guerra Junior (2005); 24 Huber et al. (2013); 25 Jorge et al. (2005); 26 Kimura et al. (2012); 27 Kimura et al. (2014); 28 Linhares et al. (2006); 29 - Luna et al. (2002); 30 Macedo-Souza et al. (2005); 31 Macedo-Souza et al. (2009); 32 Maciel et al. (1997); 33 Maeda et al. (2007); 34 Manzoli et al. (2013); 35 Marques et al. (2014); 36 Matte et al. (1996); 37 Melo et al. (2014); 38 Minillo et al. (2014); 39 Monteleone-Neto et al. (1994); 40 Morais e Souza (2011); 41 Moreno e Cavalcanti (2014); 42 Morgan et al. (2014); 43 Munoz et al. (1997); 44 Oliveira LM et al. (2002); 45 Oliveira FL et al. (2013); 46 Pereira et al. (2007); 47 Quelce-Salgado et al. (1964); 48 Ribas et al. (2009); 49 Sakata et al. (2009); 50 Sakata et al. (2010); 51 Sakata et al. (2011); 52 Santos et al. (2008); 53 Santos et al. (2014); 54 Severini et al. (1999); 55 Silva et al. (1980); 56 Soltys et al. (2013); 57 Souza et al. (2004); 58 Souza e Culp (2005); 59 Tagliani-Ribeiro et al. (2011); 60 Vianna et al. (2013); 61 Vieira et al. (2013); 62 Woolf (2005); 63 Costa-Motta et al. (2011); 64 Costa-Motta et al. (2014).

#### Apêndice 4. Mutações observadas nos pacientes com MPS I.

Mutação	Número de Pacientes
<i>Heterozigotos</i>	
E182K/G208D	1
P533R/R383H	1
P533R/R89Q	2
P533R/W402X	2
P533R/Q70X	1
W402X/R628X	1
W402X/R383H	2
Q70X/1739-1g>a	1
W402X/R89Q	2
W402X/3308del12	1
R89Q/R383H	1
P533R/Desconhecida	5
Q380R/Desconhecida	1
R383H/Desconhecida	2
R89Q/Desconhecida	1
W402X/Desconhecida	11
N370S/Desconhecida	1
<i>Homozigotos</i>	
W402X	14
P533R	3
<i>Alterações no gene IDUA</i>	
A8A, L18P, A20A, H33Q	2
A79T, T99I, c.973-1G>A	1
1253ins19	1
<i>Mutação desconhecida</i>	15
<b>Total</b>	<b>72</b>

### Apêndice 5. Frequência das mutações observadas nos pacientes com MPS I.

<b>Mutação</b>	<b>Nº de alelos (%)</b>
W402X	47 (32,6)
P533R	17 (11,8)
Q380R	1 (0,7)
R383H	6 (4,2)
R89Q	6 (4,2)
N370S	1 (0,7)
E182K	1 (0,7)
G208D	1 (0,7)
Q70X	2 (1,4)
R628X	1 (0,7)
1739-1G>A	1 (0,7)
3308del12	1 (0,7)
A8A, L18P, A20A, H33Q	4 (2,7)
A79T, T99I, c.973-1G>A	1 (0,7)
1253ins19	1 (0,7)
Desconhecida	53 (36,8)
<b>Total</b>	<b>144</b>