

COEFICIENTE DE ENDOCRUZAMENTO EM PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

José Tavares-Neto e Aluizio Prata

O coeficiente de endocruzamento (f ou de Wright) foi calculado em 1123 indivíduos de Catolândia, Bahia, área hiperendêmica da esquistossomose mansônica: 148 (13,2%) tinham o coeficiente $f > 0$. A forma hepatoplênica foi significativamente maior nos indivíduos com $f > 0$ (26,8%). Nos brancos com $f > 0$ o risco relativo foi de 14,1; enquanto, nos brancos com $f = 0$, a frequência da hepatosplenomegalia não diferiu dos não-brancos com $f = 0$ ou $f > 0$. Com este coeficiente estimou-se a probabilidade de genes alélicos iguais, com origem em ancestral comum; os resultados reforçam a hipótese da regulação genética na susceptibilidade à forma hepatoplênica da esquistossomose mansônica.

Palavras-chaves: Coeficiente de endocruzamento. *Schistosoma manson*. Forma hepatoplênica.

A forma grave hepatoplênica, da esquistossomose mansônica, tem sido encontrada mais frequentemente em indivíduos da raça branca.^{4 22 24} Recentemente, Tavares-Neto²⁵ confirmou essa associação: predominância na raça branca enquanto os negróides e mestiço de índio (segundo classificação de Krieger e cols¹⁷) têm frequência baixa dessa forma clínica. Também, Tavares-Neto & Prata²⁶ constataram que nos indivíduos brancos há menos regressão da forma hepatoplênica, para a hepatointestinal, após terapêutica com oxamniquine. Ademais, a forma hepatoplênica da esquistossomose mansônica tem recorrência familiar.^{7 15 27} Essas constatações reforçam a hipótese da contribuição do componente genético para o desenvolvimento da forma hepatoplênica.

Quando o risco de ocorrer uma patologia é proporcional ao coeficiente de endocruzamento (Beiguelman³), suspeita-se que na susceptibilidade a uma doença haja participação do componente genético. O nosso objetivo foi fazer essa avaliação na esquistossomose mansônica, em Catolândia, município situado no Planalto Ocidental Bahiano com alta prevalência de esquistossomose hepatoplênica. A região não tem casos de malária ou calazar.

MATERIAL E MÉTODOS

O coeficiente de endocruzamento de Wright (f) foi estimado em residentes na área hiperendêmica da

esquistossomose mansônica de Catolândia, Bahia, Brasil. Esse coeficiente indica a probabilidade de dois genes alelos no indivíduo serem iguais, por terem origem em qualquer ancestral comum.^{9 18} Em 265 famílias nucleares foi realizado heredograma e questionado ao casal sobre os ascendentes comuns.²⁷ As formas clínicas, hepatointestinal (HI) e hepatoplênica (HE), anteriores à terapêutica específica da esquistossomose mansônica, foram classificadas segundo Prata.²¹ A raça dos indivíduos foi classificada segundo Krieger e cols¹⁷ em: mestiço de índio (MI), branco (B), mulato claro (MC), mulato médio (MM), mulato escuro (ME) e negro (N)

Para a análise estatística das associações, entre as variáveis, empregam-se métodos estatísticos não-paramétricos, considerando-se 5% como o limite de significância.

RESULTADOS

Dos 1130 indivíduos residentes, o coeficiente de endocruzamento (f) foi avaliado em 1125 (99,6%). Destes, 19 (1,7%) indivíduos eram filhos de casais consanguíneos, porém não sabiam especificar os ascendentes comuns e dois foram excluídos, porque as informações eram imprecisas, restando, portanto, 1123 indivíduos, ou 99,4% da amostra inicial.

A distribuição do coeficiente de endocruzamento (f) nos 1123 indivíduos foi (n%): 0 (975/88,3), 1/4 (2/0,2), 1/8 (49/4,4), 1/16 (35/3,2), 1/32 (23/1,2), 1/64 (14/1,3), 1/128 (6/0,5) e indeterminado. $f > 0$ (19/1,7). Portanto, 13,2% (148/1123) dos indivíduos tinham $f > 0$; o que permite calcular f médio = 0,0087. Na Tabela 1, o f foi reagrupado e correlacionado à forma clínica. O coeficiente de endocruzamento foi maior entre os indivíduos hepa-

Trabalho do Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília com suporte financeiro do CNPq e do Ministério da Saúde.

Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Praça Thomaz Ulhoa 706, 38025 Uberaba-MG.

Recebido para publicação em 17/8/88.

Tabela 1 – Coeficiente de endocruzamento correlacionado com a forma clínica da esquistossomose mansônica, em Catolândia.

| Coeficiente de Endocruzamento (f) | Forma Clínica % (n) | |
|------------------------------------|---------------------|-----------|
| | HI | HE |
| 0 | 87,5(934) | 73,2(41) |
| 1/4 – a/6 ^a | 7,3(78) | 14,3(8) |
| 1/32 – 1/128 ^b | 3,7(39) | 7,1(4) |
| Indeterminado (f > 0) ^c | 1,5(16) | 5,4(3) |
| Total | 100,0(1067) | 100,0(56) |

O. (a + b + c): $X^2_1 = 9,54$ p < 0,005

tosplênicos (26,8%), do que nos hepatointestinais (12,5%). O somatório foi feito para evitar a distorção estatística dos números pequenos ($n_e < 5,0$). Assim, a diferença foi altamente significativa ($X^2_1 = 9,54$ p < 0,005); os hepatosplênicos com coeficiente f > 0 contribuíram com 82,5% do qui-quadrado total.

Na Tabela 2, o coeficiente f foi correlacionado com os grupos raciais dos indivíduos. Os brancos tiveram, significativamente, mais f > 0 ($X^2_4 = 31,89$ p < 0,00001). Aplicando o teste de bipartição do qui-quadrado, os mestiços de índio e os mulatos médios

não diferiram entre si ($X^2_1 = 0,00$ p = 1), que somados não diferiram, também, dos mulatos claros (X^2_1 cor = 1,09 p > 0,20). Esses três grupos raciais (MI+MM+MC), do mesmo modo, não diferiram dos indivíduos mais escuros (ME+N), X^2_1 cor = 1,26 p > 0,20. No entanto, o conjunto dos não-brancos (MI+MC+MM+ME+N) teve frequência diferente, altamente significativa, da dos brancos ($X^2_1 = 29,54$ p < 0,00001). Os brancos com f > 0 contribuíram com 92,6% do qui-quadrado total (31,89). Ou seja, 24,0% (55/229) dos brancos tinham f > 0, sendo nos não-brancos de 10,4% (93/894).

Tabela 2 – Coeficiente de endocruzamento, reagrupado em relação aos grupos raciais dos indivíduos de Catolândia-BA.

| Coeficiente de endocruzamento (f) | Grupo Racial ^a % (n) | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|
| | MI | B | MC | MM | ME (+N) ^b |
| f = 0 | 91,5(119) | 76,0(174) | 89,0(371) | 91,5(195) | 86,6(116) |
| f > 0 | 8,5(11) | 24,0(55) | 11,0(46) | 8,5(18) | 13,4(18) |
| Total | (130) | (229) | (417) | (213) | (134) |

a: MI = mestiço de índio; B = branco; MC = mulato-claro; MM = mulato-médio; ME = mulato-escuro e N = negro.

b: 13 negros: 12 (f = 0) e 1 (f > 0)

$X^2_4 = 31,89$ p < 0,00001

Tabela 3 – Correlação das variáveis estudadas: coeficiente de endocruzamentos (f), raça e forma clínica da esquistossomose mansônica.

| Coeficiente de Endocruzamento | Raça | | | | | | |
|-------------------------------|----------|-----------|----|------------|---------|-----------|-------|
| | Branca | | | Não-Branca | | | |
| | % (n) | HE | HI | Total | HE | HI | Total |
| f = 0 | 5,8(10) | 94,2(164) | | 174 | 2,9(23) | 97,1(778) | 801 |
| f > 0 | 23,6(13) | 76,4(42) | | 55 | 1,1(1) | 98,9(92) | 93 |
| X | | | | 14,82 | | 1,66* | |
| P | | | | < 0,0001 | | > 0,10 | |

(*) Correção de Yates

Na Tabela 3, a raça (branca e não-branca), a forma clínica (hepatosplênica e hepatointestinal) e o coeficiente de endocruzamento (f = 0 e f > 0) foram correlacionados entre si. Também, somente nos indivíduos brancos, a frequência da forma clínica, hepatosplênica, variou significativamente (p < 0,00001) entre os de f=0 e f > 0; entre os não-brancos, a diferença não foi observada (p > 0,10). O teste de Woolf²⁸ foi aplicado aos resultados da Tabela 3, por ser mais potente e baseado no risco relativo (RR), como se vê na Tabela 4; confirmando o comportamento diferente dos brancos, hepatosplênicos, com f > 0. Todavia, nos indivíduos com f = 0 a diferença não foi observada (p > 0,10), tanto nos brancos como nos não-brancos. Por isso, os indivíduos brancos e não-brancos fazem parte de amostras heterogêneas (X₁² = 6,16 p < 0,02). Através do teste de Woolf²⁸, os brancos f > 0 tiveram risco relativo de 14,083 de apresentar a forma hepa-

tosplênica. Esses resultados, também, foram analisados de outro modo, pelo teste de bipartição do qui-quadrado; através dos grupos: A (branco, f > 0), B (branco, f = 0), C (não-branco, f > 0) e D (não-branco f = 0); correlacionados com as formas clínicas, hepatosplênicas e hepatointestinal. Desse modo, a diferença foi altamente significativa (X₃² = 45,22 p < 0,00001). Porém, entre os indivíduos dos grupos C e D não ocorreu diferença estatística (X₁² cor = 0,47 p > 0,40), assim como os do grupo B versus o C + D (X₁² cor = 2,31 p > 0,10). Os indivíduos dos três grupos (B+C+D) comparados aos do A (brancos, f > 0) tiveram comportamento diferente, com alta significância estatística (X₁² = 42,44 p < 0,00001). Portanto, os indivíduos do grupo A contribuíram com 93,8% do qui-quadrado total e tiveram risco relativo de 7,4 em relação à forma hepatosplênica da esquistossomose mansônica.

Tabela 4 – Teste de Woolf aplicado aos resultados da Tabela 3.

| Coeficiente de Endocruzamento (f) | Raça (n) | | | | RR* | Y* | W* | X ₁ ² * | P |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|--------|-------|-------|-------------------------------|-------|
| | Branca | | Não-Branca | | | | | | |
| | HE | HI | HE | HI | | | | | |
| f > 0 | 13 ^a | 42 ^b | 2 ^c | 91 ^d | 14,083 | 2,688 | 1,635 | 11,81 | 0,001 |
| f = 0 | 11 ^e | 163 ^f | 30 ^g | 771 ^h | 1,734 | 0,548 | 7,594 | 2,28 | 0,10 |

(*) RR (risco relativo = ad/bc ou eh/fg); Y = log_nRR; W = 1/V; V** = 1/a + 1/b + 1/c + 1/d; X₁² = Y²W

(**) Exemplo da primeira linha da tabela

Análise do X²

| | X ² | G.L.(a) | P |
|-----------------|----------------|---------|---------|
| Significância | 7,93(b) | 1 | < 0,005 |
| Heterogeneidade | 6,16(c) | 1 | < 0,02 |

a: graus de liberdade

b: Y' = Σ WY / Σ W; X² = Y² Σ W

c: X² = Σ WY² - Y² Σ W

DISCUSSÃO

Quando entre os portadores de uma doença ocorre variação racial, da recorrência familiar, da resistência às formas clínicas no espectro mais grave, da concordância nos gêmeos monozigóticos, do coeficiente de consangüinidade e do suporte em resultados experimentais, existe uma sugestão da interferência do componente genético do indivíduo (Beiguelman³).

Na esquistossomose mansônica observa-se variação racial, porque a forma hepatoplênica é mais encontrada em brancos²⁵. Nos indivíduos negros, aparentemente não miscigenados, essa forma clínica é rara.^{2 14 22}. Essa associação não é influenciada por fatores sócio-econômicos²⁵; no Brasil os negróides têm pior nível de vida.¹⁹.

A forma hepatoplênica concentra-se em algumas famílias, ou seja, não tem distribuição casual,^{7 15 27} do mesmo modo na geração filial²⁷. Isto em parte, porque a distribuição da forma hepatoplênica sofre efeito materno²⁷, talvez por influências pré e/ou pós-natais, de origem ambiental. Quando a mãe é hepatoplênica, o risco dos filhos terem a mesma forma clínica é significativamente superior do que quando o pai é hepatoplênico. No entanto, sendo somente o pai hepatoplênico o risco dos filhos é quase três vezes superior, estatisticamente significante, do que quando ambos os genitores têm a forma hepatointestinal.²⁷

A resistência às formas graves, hepatoplênica, pode ser observada em estudos longitudinais, realizados em áreas hiperendêmicas, onde a frequência raramente é superior a 10%,^{1 16 23} se os critérios diagnósticos são bem definidos. Mesmo os indivíduos com carga parasitária alta (≥ 500 ovos de *Schistosoma mansoni*/grama de fezes) e sujeitos às reinfeções podem não desenvolver a forma grave.^{1 8}

O estudo em gêmeos, monozigóticos e dizigóticos, ainda não foi realizado.

Experimentalmente, Fanning e cols¹², Cheever e cols⁵ e Fanning & Kazura¹¹ relatam achados que reforçam a contribuição do componente genético na fibrose hepática, em camundongos infectados pelo *S. mansoni*.

Essas situações direcionam para a importância da constituição genética do indivíduo, no desenvolvimento da forma grave, hepatoplênica. Em alguns sistemas genéticos polimórficos, estudados por outros autores, determinados fenótipos foram mais frequentes nos hepatoplênicos.²⁴ A região D do sistema de histocompatibilidade (HLA) controla a resposta imune. Na esquistossomose mansônica, por exemplo, os portadores do haplótipo Bw44-DEN,²⁰ têm predisposição à fibrose hepática.

A resposta imuno-inflamatória à presença do ovo do *S. mansoni*, no fígado, completa com processo dinâmico de deposição do colágeno¹⁰. Os doze isóti-

pos de colágeno conhecidos (Grimaud, 1987: informação pessoal) são controlados geneticamente. No entanto, falta esclarecer como a colagenogênese e a colagenólise, através de enzimas, muitas polimórficas, interagem predispondo ou não à fibrose de Symmers e posterior hipertensão portal.

Os heredogramas das famílias estudadas, em Catolândia, não sugerem herança mendeliana simples, mas provavelmente multifactorial e, possivelmente, poligênica.²⁷

A observação que demonstra ser o coeficiente de endocruzamento maior entre os hepatoplênicos e, notadamente, quando também da raça branca, informa que esses indivíduos têm redução de heterozigosidade. Ou seja, neles é mais provável o encontro de dois genes alélicos iguais. Nessa situação aumenta a probabilidade da expressão de características anômalas, de várias ordens, inclusive bioquímicas e moleculares. Assim, sendo, alteração na colagenogênese e/ou na colagenólise poderia ser observada, com repercussão clínica dependente do passo bioquímico afetado.

O coeficiente *f* médio, em Catolândia, foi alto (0,0087), equivalente ao coeficiente de filhos de primos em 4º grau ($f=1/128$), expressando assim a alta frequência de casais consangüíneos, principalmente no Nordeste brasileiro e na região mais distante da faixa litorânea.¹³

A nossa observação, com respeito ao coeficiente de Wright ou *f*, acrescenta outro dado, à hipótese do envolvimento de fatores genéticos no homem, na susceptibilidade/resistência à hepatosplenomegalia mansônica.

SUMMARY

The coefficient of inbreeding (for Wright) was studied in Catolândia, in the state of Bahia, Brazil, an area considered hyperendemic for manson schistosomiasis in a population of 1,130 inhabitants. The coefficient of inbreeding was estimated for 1,123 individuals it was classified as $f > 0$ in 13.2% ($n=148$). In the hepatosplenic group the frequency of $f > 0$ was 26.8%, and in the hepatointestinal group the frequency was 12.5%. The frequency of the hepatosplenic diagnosis in whites who were $f=0$ did not differ from that which was observed in the negroid group. These verifications were confirmed by the Woolf's test; the relative risk of the whites, $f > 0$ in acquiring hepatosplenic schistosomiasis was 14.1. These observations reinforce the influence of the genetic component in the development of the hepatosplenic form of the mansons schistosomiasis.

Key-words: Coefficient of inbreeding. *Schistosoma mansoni*. Hepatosplenic form.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bina JC, Prata A. Evolução natural da esquistossomose em uma área endêmica. In: *Aspectos peculiares da infecção por Schistosoma mansoni*. CEDRE/UFBa, p. 13-33, 1984.
2. Bina JC, Tavares-Neto J, Prata A, Azevedo ES. Greater resistance to development of severe Schistosomiasis in Brazilian negroes. *Human Biology* 50: 41-49, 1978.
3. Beiguelman B. Leprosy and genetics: a review. *Revista Brasileira de Genética* 6: 109-172, 1983.
4. Cardoso W. A esquistossomose mansônica no negro. *Medicina Cirúrgica e Farmácia*. 202/203: 89-95, 1953.
5. Cheever AW, Dunn MA, Dean DA, Duvall RH. Differences in hepatic fibrosis in ICR, C3H, and C57 BL/6 mice infected with *Schistosoma mansoni*. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*. 32: 1364-1369, 1983.
6. Cheever AW, Duvall RH, Hallack Jr TA. Differences in hepatic fibrosis and granuloma size in several strains of mice infected with *Schistosoma japonicum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 33: 602-607, 1984.
7. Conceição MJ, Coura JR. Ocorrência familiar de esplenomegalia esquistossomótica em uma área rural de Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 13: 17-20, 1980.
8. Coura JR, Conceição MJ. Correlação entre carga parasitária de *S. mansoni* e gravidade das formas clínicas em uma comunidade rural de Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 14: 93-97, 1981.
9. Crow JF, Kimura M. *An introduction to population genetics theory*. Harper & Row ed., 1970.
10. Dunn MA. Liver collagen synthesis and degradation in Schistosomiasis. *Contemporary Microbiology and Immunology* 7: 198-203, 1983.
11. Fanning MM, Kazura JW. Genetic-linked variation in susceptibility of mice to schistosomiasis mansoni. *Parasite Immunology* 6: 95-103, 1984.
12. Fanning MM, Peters PA, Davis RS, Kazura JW, Mahmoud AA. Immunopathology of murine infection with a *Schistosoma mansoni*: Relationship of genetic background to hepatosplenic disease and modulation. *Journal of Infectious Diseases* 144: 148-153, 1981.
13. Freire-Maia N. Inbreeding in Brazil. *American Journal of Human Genetics* 9: 284-298, 1957.
14. Jordan P, Wehbe G. Epidemiology. In: Jordan P, Wehbe G. (ed.) *Schistosomiasis. Epidemiology, Treatment and Control*. William Heinemann Med. Books, p. 227-292, 1982.
15. Kloetzel K. A síndrome hepatoesplênica na esquistossomose mansônica. (Considerações sobre a incidência familiar). *Revista Brasileira de Medicina* 15: 263-265, 1958.
16. Kloetzel K. Splenomegaly in schistosomiasis mansoni. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 11: 472-476, 1962.
17. Krieger H, Morton NE, Mi MP, Azevedo E, Freire-Maia A, Yasuda N. Racial admixture in north-eastern Brazil. *Annals of Human Genetics* 29: 113-125, 1965.
18. Li CC. *Populations Genetics* University of Chicago Press, 1955.
19. Oliveira LEG, Porcaro RM, Araujo TCN. *O lugar do negro na força de trabalho*. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Rio de Janeiro, 88p., 1981.
20. Ohta N, Nishimura YK, Iuchi M, Sasazuki T. Immunogenetic analysis of patients with post-schistosomal liver cirrhosis in man. *Clinical and Experimental Immunology* 49: 493-499, 1982.
21. Prata A. Como caracterizar a forma hepatoesplênica da esquistossomose. In: Prata A, Aboim E. (ed.) *II Simpósio sobre Esquistossomose*. Salvador, Bahia, p. 179-184, 1970.
22. Prata A, Schroeder S. A comparison of whites and negroes infected with *Schistosoma mansoni* in a hyperendemic areas. *Gazeta Médica da Bahia* 67: 93-98, 1967.
23. Prata A, Bina JC, Barreto AC, Alecrim MG. Ensaio de controle da transmissão da esquistossomose pela oxamniquine, em uma localidade hiperendêmica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 22 (supl): 65-72, 1980.
24. Tavares-Neto J. A raça branca e a forma hepatoesplênica da esquistossomose. *Revista de Saúde Pública* 21: 342-347, 1987.
25. Tavares-Neto J. Recorrência familiar e composição racial na esquistossomose mansônica. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 1987.
26. Tavares-Neto J, Prata A. Regressão da forma hepatoesplênica da esquistossomose após tratamento específico em relação a raça. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 21: 131-133, 1988.
27. Tavares-Neto J, Prata. Familiar occurrence of schistosomal hepatosplenomegaly and maternal effect. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 22: 13-18, 1989.
28. Woolf B. On estimating relation between blood group and disease. *Annals of Human Genetics* 19: 251-253, 1955.