

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS MORFOLÓGICAS

DISCIPLINA DE GENÉTICA HUMANA

SÍNDROME DE EDWARDS

Daniel Vitiello Wink

Felipe dos Santos Paz

Raquel Bozzetto Machado

Raul Wittmann

Monitora orientadora: Marília Ertel

Professora orientadora: Elisabeth C. Castro

Porto Alegre, setembro de 2001.

RESUMO

A Síndrome de Edwards (Trissomia do 18) corresponde a segunda trissomia mais comum nos seres humanos e estima-se sua incidência entre 1 : 6000 a 1 : 8000 nascidos vivos. A origem dessa anomalia se dá, principalmente, por uma trissomia livre e, com menos frequência, verificam-se mosaicismos e trissomias parciais. Clinicamente, se expressa com um fenótipo variado de múltiplas malformações com um prognóstico reservado. O rastreamento deve ser preconizado em gestações de risco. A decisão sobre a conduta deve ser tomada com cuidado, visando sempre àquilo que há de melhor para o paciente. Entretanto, a impossibilidade de praticar o aborto nessa situação, por motivos legais, pode divergir da vontade dos pais e dos princípios éticos baseados no bem estar da população.

PALAVRAS-CHAVE: trissomia, síndrome de Edwards, feto, cromossomo, gestação.

ABSTRACT

The Edwards syndrome (trisomy of the chromosome 18) corresponds to the second most common trisomy in human being and its incidence is estimated between 1 : 6000 to 1 : 8000 live borned. The origin of this anomaly is mostly given by a free trisomy and, less frequently, we verify mosaicism and partial trisomies. Clinically, is expressed with a varied phenotype of multiple anomalies with a reserved prognostic. The screening must be commended in risk gestations. The decision about the conduct must be taken carefully, aiming always the well being to the patient. However, the impossibility of practicing the abortion in this situation, by legal reasons, may diverge from the parent's wish and the ethical principles based in the general population welfare.

KEY WORDS: trisomy, Edwards's syndrome, fetus, chromosome, gestation.

INTRODUÇÃO

A trissomia do cromossomo 18 foi descrita pela primeira vez em 1960 pelo professor John Edwards. Esta corresponde à segunda trissomia mais freqüente nos seres humanos e sua incidência está estimada em 1: 6000^{1,2} e 1: 8000³ nascidos vivos.

Os indivíduos portadores da trissomia do 18 têm, entre 90 e 94% dos casos, uma trissomia livre. Em 5 a 10% dos indivíduos acometidos verifica-se mosaicismos. E um número muito inferior de alterações deve-se a trissomias parciais.

A síndrome de Edwards compreende um distúrbio multissistêmico, com fenótipo complexo, que tem como principais características retardo no crescimento fetal, polidrâmnio, sobreposição dos dedos da mão, anormalidades cardíacas e crânio-faciais. São essas anomalias que dão a base para o diagnóstico clínico.

Para um diagnóstico pré-natal, utiliza-se, para início de investigação, métodos não invasivos, como a ultrassonografia e o screening de marcadores séricos maternos. Entretanto, para a confirmação diagnóstica, o método-padrão ouro é a amniocentese, que propicia uma avaliação adequada do cariótipo fetal. Preconiza-se uma investigação mais aprofundada em gestantes de idade avançada, pois como em todas as trissomias, a incidência aumenta de acordo com a idade materna¹.

Considerando-se que a síndrome de Edwards é conhecida desde a década de 60 e é vista como uma entidade clínica bem estabelecida, o presente artigo tem como objetivo

uma revisão bibliográfica atual a respeito de sua epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico pré-natal e, principalmente, seus aspectos citogenéticos.

HISTÓRICO

A trissomia do 18 foi originalmente descrita, em 1960, pelo professor John Edwards e seus colegas em um relato de caso de uma menina de nove semanas de vida que apresentava atraso de desenvolvimento e crescimento, occipício proeminente, orelhas displásicas e de baixa implantação, micrognatia, pescoço alado, esterno curto, cardiopatia congênita, mãos fletidas com sobreposição dos dedos, calcâneo proeminente e hálux dorsifletidos³. Pouco depois, no mesmo ano, Smith e colaboradores na Universidade de Wiscousin descreveram o primeiro caso na América do Norte, estabelecendo assim o padrão da síndrome. Na verdade, esses grupos ajudaram a descrever tanto a trissomia do 18 quanto a trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau)¹. Desde então, a síndrome de Edwards desperta o interesse da comunidade científica, sendo o foco de inúmeros trabalhos e publicações em todo o mundo.

EPIDEMIOLOGIA

As trissomias são as alterações cromossômicas mais comuns, estando presentes em até 20% dos abortos espontâneos que tiveram cariótipos analisados. Entretanto, menos de 1% dos nascidos vivos são portadores de trissomias, dentre as quais as mais importantes são as que envolvem os cromossomos 21, 18 e 13¹.

A trissomia do 18 compreende a segunda trissomia mais freqüente nos seres humanos. Um estudo realizado para analisar diagnóstico pré-natal de trissomias detectou 27 fetos portadores de trissomias, sendo 12 portadores de trissomia do 21 (síndrome de Down), 11 portadores de trissomia do 18 e 4 portadores de trissomia do 13 (síndrome de Patau)⁴. Já outro grande trabalho que analisou diagnóstico pré-natal por amniocentese, em 11.000 casos, identificou 96 fetos com trissomia do 21, 33 fetos com trissomia do 18 e 6 com trissomia do 13⁵.

Em estudos citogenéticos de abortos espontâneos, a trissomia do 18 é menos comum que a trissomia do 21. Entretanto, se considerarmos apenas os fetos cariotipados, após diagnóstico por ultrassom, de malformações e/ou crescimento retardado, a trissomia do 18 é a alteração citogenética mais comum, ocorrendo cerca de 50% mais freqüentemente que a trissomia do 21¹.

A trissomia do 18, assim como as demais trissomias, está associada a uma elevada taxa de mortalidade intra-uterina. Estima-se que apenas 2,5% dos conceptos afetados

sobrevivam até o nascimento e que cerca de 30% daqueles vivos até o 2º trimestre de gestação cheguem a termo¹.

A mortalidade pós-natal associada com essa síndrome é elevada. Na literatura, 55 a 65% dos recém nascidos afetados morrem ao redor dos 6 meses de idade e somente de 5 a 10% permanecem vivos até completarem 1 ano de vida. Todavia, é possível que indivíduos afetados cheguem a vida adulta, caso não apresentem a forma livre de trissomia. Smith et al em 1983 relataram um caso de um paciente de 21 anos com trissomia do 18, apresentando mosaïcismo cromossômico⁶.

A incidência dessa síndrome é estimada entre 1: 6000^{1,2} e 1: 8000³ nativos. Os dados de prevalência ao nascimento vêm sendo alterados pelo advento dos métodos de diagnóstico pré-natal como rastreamento de marcadores séricos e amniocentese em populações de risco. Isto tem como consequência a interrupção da gravidez em que se tem fetos com trissomia do 18 diagnosticados. Dessa forma, um recente estudo no Reino Unido determinou que a frequência de trissomia do 18 na 18ª semana de gestação era de 1 em 4274 e que o número de nascidos vivos era de 1 em 8333².

Existe uma predominância de indivíduos afetados do sexo feminino na razão de 3:1. Isto se deve ao fato de que há um número maior de indivíduos masculinos que morrem nas primeiras semanas de gestação¹.

Na trissomia do 18, bem como nas trissomias do 21 e do 13, há uma relação bem definida entre o aumento da idade materna e a ocorrência de trissomias. Verifica-se que 63% dos fetos portadores de trissomias são de mães com idade acima dos 35 anos. (Ver anexos 2 e 3).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Mais de 150 anormalidades diferentes já foram descritas em pacientes com a síndrome de Edwards. Algumas podem ser detectadas ainda intra-útero, através de ecografias de controle pré-natal. A detecção de uma anomalia isolada não deve ser considerada como diagnóstico, mas sim como um gatilho para investigação de outras malformações que levem ao diagnóstico. Atenção especial deve ser dada para aqueles achados mais frequentes na síndrome de Edwards, que serão citados a seguir¹.

Anormalidade encontradas em mais de 50% dos pacientes:

- Choro fraco; atividade fetal fraca;
- Tempo gestacional alterado (1/3 pré-maturo, 1/3 pós-maturo);
- Polidrâmnio;
- Placenta pequena;
- Artéria umbilical pequena;
- Déficit no crescimento;
- Baixo peso ao nascer (média=2.300g);
- Hipoplasia da musculatura esquelética, do tecido subcutâneo e do tecido adiposo;
- Deficiência mental depois do período neonatal;

- Resposta diminuída ao som;
- Cranio-faciais: occipital proeminente; diâmetro bifrontal estreito; pavilhões auriculares malformados e com implantação baixa; fissuras palpebrais pequenas; micrognatia; arco do palato curto e microstomia;
- Mãos e pés: mãos cerradas, com sobreposição do 2º dedo sobre o 3º e do 5º sobre o 4º dedo (ver figura A do anexo 1); hipoplasia das unhas; hálux curto e freqüentemente dorsifletido; calcâneos proeminentes; e convexidade da planta do pé;
- Tórax: esterno curto com redução no número de centros de ossificação; mamilos pequenos;
- Abdome: hérnias inguinais ou umbilicais; diástases do músculo reto;
- Pelve: pequena, com limitação da abdução das coxas;
- Pele: hirsutismo leve, principalmente na testa e nas costas;
- Cardíaca: defeito nos septos interventricular e interauricular; persistência do ducto arterial.

Anormalidades encontradas em 10-50% dos casos:

- Cranio-facial: microcefalia; fontanelas amplas; ptose palpebral; opacidade da córnea; fenda labial e/ou palatina;
- Mãos e pés: desvio ulnar ou radial das mãos; polegar hipoplásico ou ausente; pés em taco de hóquei; equinovaro; sindactilia do 2º e 3º pododáctilos;
- Tórax: largo, com ou sem espaçamento dos mamilos;
- Genitália: hipoplasia dos grandes lábios com clitóris proeminente
- Ânus: afunilado ou em posição anormal;
- Cardíaco: valva aórtica bicúspide; nodularidade dos folhetos valvares; estenose da artéria pulmonar; coarctação da aorta;

- Pulmão: malsegmentação ou ausência de segmentação do pulmão direito;
- Diafragma: hipoplasia muscular;
- Abdome: divertículo de Meckel; tecido pancreático e/ou esplênico heterotrópico; onfalocele; rotação incompleta do cólon;
- Rins: em ferradura, ectópicos; ureteres duplos; hidronefrose; rins policísticos.

Anormalidades em menos de 10% dos casos:

- SNC: paralisia facial; hipoplasia cerebelar; microgiria; defeitos no corpo caloso; meningo-mielocele;
- Cranio-facial: sela túrcica alongada e rasa; hipertelorismo; catarata; microftalmia; atresia coanal;
- Mãos: sindactilia dos 3° e 4° dedos; polidactilia; 5° metacarpo curto;
- Esqueleto: aplasia radial; ossificação incompleta da clavícula; hemivértebra, vértebras fusionadas; pescoço curto; escoliose; anormalidade das costelas; peito escavado;
- Genitália: hipospadia; escroto bífido; útero bífido; hipoplasia ovariana;
- Cardiovascular: artéria coronária anômala; tetralogia de Fallot; dextrocardia; proliferação da camada íntima em artérias com aterosclerose e calcificações;
- Abdominal: estenose pilórica; vesícula hipoplásica; ânus imperfurado;
- Renal: tumor de Willms;
- Endócrino: hipoplasia adrenal ou tireóidea;
- Outras: hipoplasia do timo; fístula traqueoesofágica; trombocitopenia⁶.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Algumas características apresentadas pelo recém-nascido levam à suspeita de síndrome de Edwards como: baixo peso ao nascimento, posição dos dedos das mãos características (dedos sobrepostos), formato cranio-facial (occipital proeminente e frontal pequeno, baixa implantação da orelha, etc.) e esterno curto¹. Marion et al desenvolveram, em 1988, um sistema de escore para o diagnóstico da trissomia do 18 em recém-nascidos, possibilitando aos clínicos não especializados em doenças genéticas o reconhecimento da síndrome.

As características mais freqüentes (apresentadas por 50% ou mais dos afetados) correspondem a 5 pontos cada uma. 3 pontos são atribuídos aquelas anomalias presentes em 10-50% dos afetados e 1 ponto àquelas observadas em menos de 10% dos pacientes (Ver anexo 4).

A soma dos pontos atribuídos a cada característica apresentada pelo neonato deve resultar, em média, em 94 pontos para ser considerado o diagnóstico da síndrome de Edwards³.

Todavia, a confirmação do diagnóstico é dada pela análise cromossômica das células do paciente, utilizando-se, mais freqüentemente, o padrão de banda G para identificar o cromossomo 18 extra ou, menos comum, a parte do cromossomo 18 que está em trissomia².

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

A importância dos exames pré-natais é indiscutível nos dias de hoje, principalmente para gestações de risco. Exames e testes têm sido aplicados e avaliados para melhor análise do crescimento e da formação fetal, a fim de detectar o maior número possível de alterações presentes no concepto. Especial atenção tem sido dada àqueles achados que sugerem alterações genéticas já conhecidas, como no caso das aneuploidias (síndrome de Down, por exemplo).

Devido à associação da trissomia do 18 com a idade materna avançada, o mesmo ocorrendo com outras trissomias, é imprescindível a investigação pré-natal de fatores que levariam ao diagnóstico destas. O padrão ouro para o diagnóstico é a amniocentese, procedimento invasivo que deve ser realizado sob adequada indicação. São controversas na literatura, as situações em que deveria ser feita a amniocentese. Duhl et al (2000) defendem a realização desse procedimento independente de achados ultrassonográficos, devido ao número de aneuploidias não detectadas pelo exame de ultrassom (1 em 70), naquelas gestantes com idade avançada, já que o risco de aneuploidia nestes casos excede o risco da amniocentese^{7,8}. Outros estudos recomendam a amniocentese nos casos em que há alterações na ultra-sonografia sugestivas de trissomia do 18, além da idade materna ser acima dos 37 anos, ou quando há alteração no screening sérico materno (AFP, HCG e uEST)⁹.

Outro teste, realizado apenas quando há suspeita de trissomia do 18 sugerida por outros estudos, é a biópsia de vilosidades coriônicas, que, assim como a amniocentese,

possibilita a análise do cariótipo fetal e, conseqüentemente, a presença de aneuploidia com exatidão. Um estudo realizado por Ferrinam et al (1998) demonstrou que o teste é altamente sensível e específico para o diagnóstico, com índice de falso positivo de 9% e de falso negativo igual a 0,06%. Um fator que pode atrapalhar a interpretação do exame é o mosaïcismo, presente em alguns casos, que, quando está confinado à placenta e, não aparece em células das vilosidades coriônicas¹⁰.

O exame inicial geralmente é a ultra-sonografia, realizada em todos os programas pré-natais. Nos últimos tempos, vários achados ultrassonográficos têm sido atribuídos a trissomia do 18 como cisto no plexo coróide, retardo no crescimento fetal, poliidrâmicos (30-60%), entre outros. O exame geralmente é feito no 2º trimestre da gestação, pois é nesse período que se observa melhor as características sugestivas da síndrome². Os achados mais variados, em conjunto com o retardo no crescimento fetal, geralmente levam ao diagnóstico pré-natal depois da 20ª semana de gestação.

A presença de cisto no plexo coróide como características da síndrome de Edwards é controversa na literatura, sem nenhum consenso de quando se deve indicar ou não a amniocentese em caso de cisto isolado, ou seja, sem outras anormalidades presentes. O cisto é observado em 1% dos fetos normais e em 50-60% dos fetos com trissomia do 18^{9,11}, uma diferença significativa. Por não ser característica exclusiva da síndrome de Edwards (é visto, em menor freqüência na síndrome de Down, de Turner e de Klinefelter, e em triploidias), o achado de cisto no plexo coróide não deve ser interpretado como diagnóstico, mas sim como um gatilho para investigações de outras anormalidades. Gratton et al (1996) demonstraram que 80% dos casos de trissomia do 18 que tinham cistos visíveis na ultrassonografia também apresentavam outras anormalidades ultrassonográficas associadas⁹. Outros dois estudos também demonstraram anormalidades associadas: taxa de 70% no estudo de Achiron et al¹⁰ e 97% no estudo de Snijders et al¹¹.

Testes sorológicos também são usados para o diagnóstico pré-natal da trissomia do 18¹². Vintziliou et al (1998) demonstraram que as gestantes de fetos trissômicos possuíam níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG), estriol não conjugado (uEST) e alfa-

fetoproteína (AFP) mais baixos que as gestantes de fetos normais. Palomki et al (1997) considerou os valores de AFP menor ou igual a 0,75; uEST menor ou igual a 0,6 e hCG menor ou igual a 0,55 para determinar maior risco de trissomia do 18¹³. Esses marcadores possibilitam o diagnóstico de até 60% dos casos de trissomia^{9,14}, 77% no estudo de Benn¹⁵.

O fragmento beta-core da hCG, presente na urina, tem sido avaliado como um marcador promissor da trissomia do 18. Yaron et al (1998) confirmaram a alta sensibilidade do teste para detecção da síndrome de Edwards^{16,17}.

Como análise final, a decisão sobre quais testes fazer para estabelecer o diagnóstico da trissomia do 18 deve ser tomada pela família juntamente com o médico assistente, analisando os riscos dos procedimentos, o impacto da descoberta e os benefícios de firmar o diagnóstico intra-uterino.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Características fenotípicas da síndrome de Edwards, como retardo no crescimento, mão fechada, alterações faciais, esterno curto, entre outras não são específicas, pois as mesmas podem ser encontradas em outras patologias, confundindo o médico no momento do diagnóstico clínico.

A pseudotrissomia do 18, diagnosticada menos frequentemente, apresenta um fenótipo com semelhanças aos da trissomia do 18, no entanto o indivíduo é cariotipicamente normal. Essa pseudotrissomia também é conhecida como síndrome de Marden-Walker ou síndrome de Bowen-Conradi¹.

Outra condição, a hipocinesia facial, também chamada de síndrome de Pena-Shokeir tipo I, pode ser confundida clinicamente com a trissomia do 18. Os principais achados incluem hipertelorismo ocular, orelhas displásicas de baixa implantação, poliidrânio, tórax pequeno, hipoplasia pulmonar, malformações cardíacas, do sistema digestivo e genitourinário e contraturas articulares múltiplas. É uma doença com herança autossômica recessiva. A maioria dos afetados é natimorto ou morre logo ao nascer, devido à insuficiência respiratória³.

Devido à similaridade do posicionamento das mãos e dedos, a artrogripose distal tipo I deve ser pensada durante o diagnóstico. Entretanto, crianças acometidas por essa condição não possuem maiores anormalidades da síndrome de Edwards e o retardo no crescimento não é acentuado².

ASPECTOS CITOGENÉTICOS

O fenótipo da síndrome de Edwards manifesta-se à partir de diferentes alterações genótípicas que envolvem o cromossomo 18. Na maioria das vezes (90 a 94% dos casos) ocorre uma trissomia completa desse cromossomo. Pode haver ainda a apresentação de mosaicismos ou trissomia parcial com incidências que oscilam entre 5 a 10% e menos de 1 a 2%, respectivamente.

O mecanismo envolvido na maioria dos casos de trissomia completa do cromossomo 18 é uma não-disjunção que ocorre na gametogênese, levando a uma falha na segregação dos cromossomos. Em geral, essa não-disjunção acontece na oogênese, cerca de 95% dos casos, sendo mais rara a sua ocorrência na espermatogênese. Quando há presença de mosaicismos, o mecanismo de não-disjunção é pós-zigótico, gerando duas populações celulares distintas em um mesmo indivíduo. Já quando a trissomia é do tipo parcial, as manifestações clínicas são ainda mais variadas, e a origem das alterações cromossômicas equilibradas podem ocorrer tanto durante a gametogênese masculina, quanto na gametogênese feminina, na mesma proporção¹⁸.

Assim, do ponto de vista didático, podemos dividir a genotipagem da síndrome de Edwards em 3 grupos, de acordo com o mecanismo envolvido na gênese da alteração cromossômica:

- A) As que ocorrem por trissomia livre, constituindo as aneuploidias;
- B) As que ocorrem por mosaicismos; e

C) Aquelas cujas alterações cromossômicas são estruturais, sendo chamadas de rearranjos cromossômicos.

A) Aneuploidias:

As aneuploidias são as alterações genéticas mais frequentes. O cromossomo adicional costuma resultar de uma não-disjunção materna. O processo de não disjunção do cromossomo 18 corresponde a não separação de dois cromossomos homólogos ou de duas cromátides irmãs, caso ocorram na meiose I ou II respectivamente. Quando acontece essa falha na segregação, formam-se gametas aneuplóides, ou seja, com um número de cromossomos diferente dos vinte e três usuais correspondentes ao conjunto haplóide de cromossomos. Se houver fecundação de um óvulo que possui vinte e quatro cromossomos (devido a dissomia do 18) por um espermatozóide normal, o zigoto apresentará, então, quarenta e sete cromossomos, com trissomia livre do cromossomo 18.

O processo de não-disjunção do cromossomo 18 apresenta uma peculiaridade em relação às demais não-disjunções: aqui a maioria das falhas na segregação que ocorrem na oogênese é em meiose II¹⁹, havendo a presença de uma dissomia de cromossomos idênticos (provenientes de cromátides irmãs) no gameta acometido. Nas outras trissomias os erros costumam ocorrer em meiose I. Alguns autores acreditam que essa singularidade possa existir devido a fatores específicos do cromossomo 18 que estariam envolvidos com a susceptibilidade dos quiasmas durante a meiose I¹⁹.

A respeito da relação com a idade materna, a trissomia do cromossomo 18 segue o mesmo padrão que as demais, apresentando incidência crescente à medida que avança a idade materna.

B) Mosaicismo:

É uma forma muito rara de apresentação da síndrome de Edwards, correspondendo a cerca de 5% dos casos. A manifestação clínica da doença é ainda mais variável que quando há trissomia completa, dependendo da razão entre o número de células trissômicas e o número de células normais. O mosaicismo é decorrente de uma não-disjunção pós-zigótica, durante a fase de mitose com formação de uma célula monossômica (a qual sucumbe ou

nem chega a ser gerada) e outra trissômica para o cromossomo 18. Esta permanece aderida às demais células, que não sofreram falhas em sua segregação, originando um embrião com dois cariótipos distintos. Teoricamente, quanto mais tarde ocorrer essa falha, menor o prejuízo fenotípico gerado. Entretanto, a contagem do número de células trissômicas, tanto à partir de linfócitos no sangue periférico como à partir de fibroblastos da derme, não apresenta valor preditivo significativo quanto à apresentação do indivíduo mosaico. Isso ocorre, pois a proporção celular é muito variável de um tecido para o outro²⁰.

Uma forma ainda mais rara de mosaicismo, com duas aneuploidias distintas, foi documentada em relatos históricos. Há quatro casos reportados com apresentação do genótipo 45, X / 47, XX, + 18. Acredita-se que esses casos possam ocorrer graças a uma não-disjunção do cromossomo 18 na primeira mitose zigótica, devido à ausência de células diplóides nas análises feitas nesses indivíduos. Posteriormente, haveria uma perda simultânea dos cromossomos X e 18, com conseqüente formação da linhagem celular 45, X. Outra hipótese seria a ocorrência de dois erros simultâneos envolvendo os cromossomos 18 e X, um em cada célula filha, após a primeira mitose do zigoto. Permanece a dúvida se esses erros ocorrem ao acaso ou devido a uma possível instabilidade cromossômica de base, presente nesses indivíduos.

C) Rearranjos cromossômicos:

As trissomias parciais do cromossomo 18 são as formas mais raras de alteração genotípica da síndrome de Edwards. Elas podem apresentar-se como duplicações, isocromossomos ou até cromossomos pseudodicêntricos (ver figuras B,C e D do anexo 1).

As regiões do cromossomo necessárias para apresentação fenotípica da síndrome de Edwards não são fáceis de ser estudadas²¹. Isso se deve à grande variabilidade da apresentação clínica dessa síndrome, mesmo em presença de uma trissomia completa.

Alguns estudos demonstram a maior importância do braço longo na manifestação dos sinais e sintomas. Determinadas regiões deste braço foram estudadas. A duplicação da região 18q11→q12.1 demonstrou grande importância quando combinada com a duplicação

do 18q21→qter (Wilson et al). Portanto, fica evidente a associação de uma porção proximal e outra mais distal do braço longo na apresentação clínica de diversas características fenotípicas. Pesquisas feitas por Boghasian-Sell et al demonstraram que as duplicações de loci proximais estão fortemente envolvidas na manifestação do retardo mental. Nesses estudos, foram avaliados seis pacientes com trissomia parcial do braço longo do cromossomo 18: quatro desses, levemente afetados, portavam duplicação da região 18q21.1→qter, enquanto que os outros dois, com deficiência mental mais severa, apresentavam duplicada a região 18q12.1→qter. Com isso, foi proposto que a deficiência mental, vista apenas nos dois últimos pacientes, está associada à duplicação da porção mais proximal do braço longo, ou seja, 18q12.3→q21.1¹.

No entanto, duplicações quase completas de 18q podem reproduzir pouca ou nenhuma característica da síndrome de Edwards.

A presença de isocromossomos i (18p) é ainda mais rara que a i (18q). Esses isocromossomos não apresentam uma preferência quanto ao sexo do progenitor. A origem paterna de isocromossomos é mais frequente que a ocorrência de trissomias por não-disjunção durante a espermatogênese²².

Além dos isocromossomos, há relatos de sete casos na literatura de cromossomos pseudodicêntricos. Esses cromossomos apresentam-se dicêntricos em prófase, ficando um dos centrômeros inativado na metáfase, o que torna viável sua duplicação.

Portanto, diversos tipos de alterações no cromossomo 18 podem reproduzir o fenótipo da síndrome de Edwards, embora com expressividade variada.

RISCO DE RECORRÊNCIA

Conforme os dados da literatura, sabe-se que existe risco de recorrência da trissomia do 18. Todavia, esse risco, tanto para a trissomia livre quanto para o mosaicismo, é inferior a 1%. Por outro lado, caso a síndrome de Edwards tenha ocorrido devido a uma alteração estrutural do cromossomo 18, sabemos que o risco é consideravelmente maior quando comparado ao das outras alterações citogenéticas possíveis para essa síndrome¹. Nessa situação, o risco de recorrência em gestações subseqüentes chega a ser superior a 5%. Com isso, está indicado o estudo cromossômico dos pais do paciente, com o objetivo de identificar se um parente é portador de uma alteração estrutural envolvendo o cromossomo 18³.

CONCLUSÃO

A Trissomia do 18 apresenta-se como uma doença com alta morbidade e elevadíssimo índice de abortamento e de mortalidade pós-natal. Portanto, a realização do diagnóstico pré-natal é de grande valia tanto para os pais como para a comunidade científica em geral. O uso de métodos invasivos para o diagnóstico torna-se inquestionável quando há chances elevadas de ocorrência de uma síndrome mórbida como a de Edwards.

A detecção prévia dessa aneuploidia agiliza a determinação da conduta a ser estabelecida. A decisão a respeito do manejo deve ser tomada basicamente pelos pais, devidamente orientados pela equipe médica, visto que não há terapêuticas eficazes para a melhora clínica do paciente. O aborto provocado não é permitido pela legislação vigente no Brasil. Entretanto, na maioria dos países de primeiro mundo essa opção deve ser sempre considerada, para evitar maior sofrimento dos pais devido ao contato prolongado com uma criança que apresenta um prognóstico sombrio.

Além da decisão sobre a gestação em andamento, deve-se sempre procurar esclarecer a etiologia do distúrbio. Esse conhecimento torna-se importante para podermos prever qual a possibilidade de o casal gerar um novo descendente trissômico.

Sobre a terapêutica para esse tipo de aberração, ainda não há perspectivas que indiquem um tratamento curativo. Contudo, com o advento de novas técnicas de inseminação artificial, citogenética e biologia molecular, pode-se vir a agir, em um futuro próximo, na prevenção secundária dessa doença. Isso poderá ser feito pela seleção de um zigoto viável, a partir de pais que possuam alto risco de gerar descendentes trissômicos.

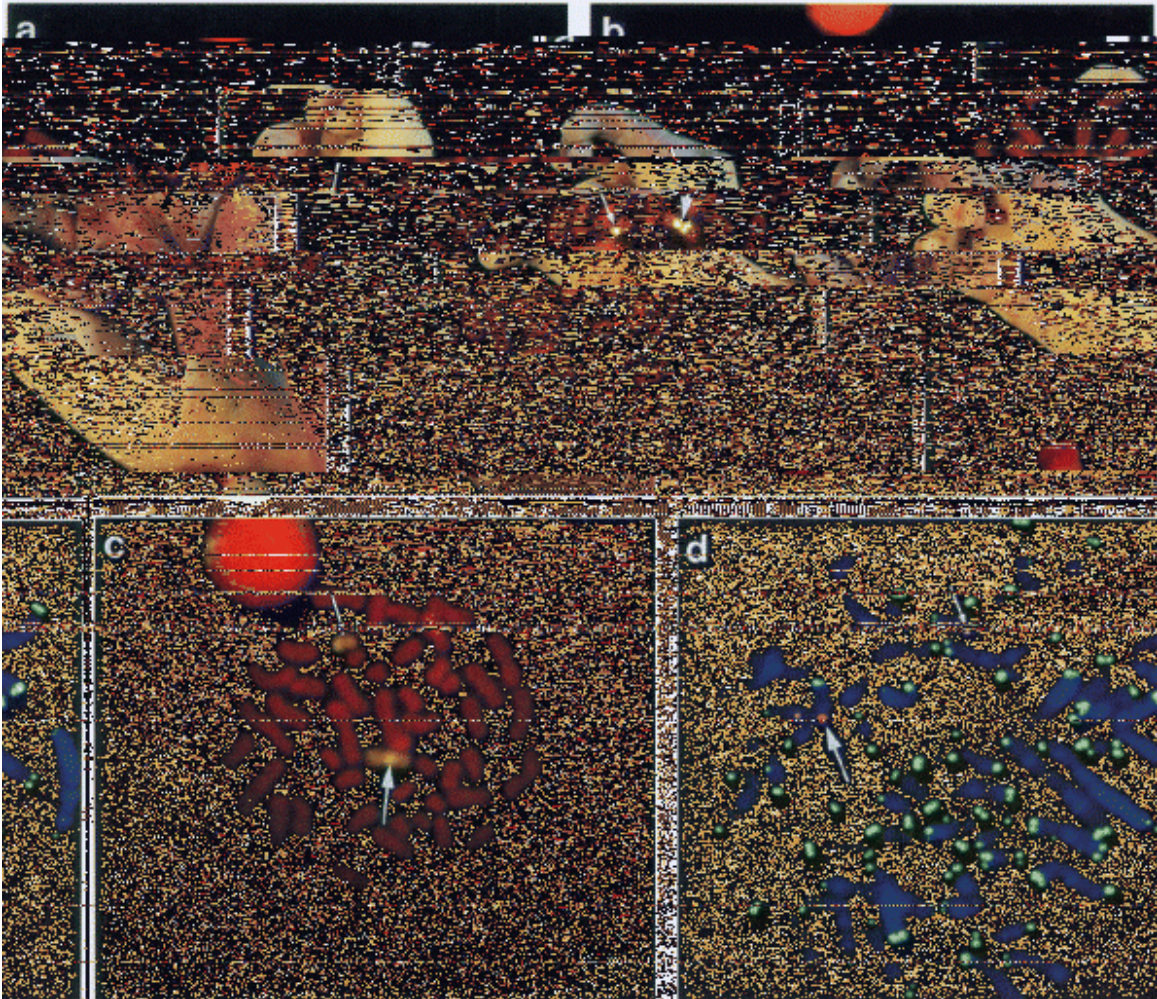
BIBLIOGRAFIA

- 1- Jolmie IE. Down Syndrome and Other Autosomal Trisomies. In: Emery and Rimoin's, Principles and Practice of Medical Genetics. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- 2- Carey, JC. Trisomy 18 and trisomy 13 Syndromes. In Cassidy SB, Allanson J (eds) Management of Genetic Syndromes, 2001.
- 3- Sugayama SMN, Kim CAE. Anomalias autossômicas. In: Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. Ed Guanabara Koogan RJ. 2001.
- 4- Salihu HM, Boos R, Schmidt W. Antenatally detectable markers for the diagnosis of autosomally trisomic fetuses in at-risk pregnancies. American Journal of Perinatology 14 (5): 257-261, 1997.
- 5- Yang YH, Ju KS, Kim SB, et al. The Korean collaborative study on 11000 pre-natal genetics amniocentesis. Yonsei Medical Journal 40 (5): 460-66, 1999.
- 6- Smith A, Field B, Learoyd BM. Trisomy 18 at 21 years old. American Journal of Medical Genetics 36: 338-339, 1989.
- 7- Duhl AJ, Bienstock JL, Escallon C, Ural SH, Blakemore KL. The risk of aneuploidy following a normal anomaly sonogram for women of advanced maternal age, American Journal of Obstetrics and Gynecology 182(1): 192, 2000.

- 8- Bahado-sing R, Choi SJ, Persutte W, Damasio K, Oz U. Patient-specific trisomy 18 risk based on ultrasound and age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184(1): 1105, 2000.
- 9- Gratton RJ, Hodge W, Aston CE. Choroid plexus cysts and trisomy 18: risk modification based on maternal age and multiple-marker screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 175 (15): 1493-97, 1996.
- 10- Ferriman E, Linton G, Woods CG, Mason GC. False positive results in the diagnosis of trisomy 18 on chorionic villus biopsy 35 (15): 1465, 1998.
- 11- Snijders R, Shawa L, Nicolaides K. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenatal Diagnosis* 14: 1118-27, 1994.
- 12- Bessn P, Leo MV, Beacoglou T, Rodis JF. Selecting an optional strategy for second trimester trisomy 18 screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180(15) : 585, 1999.
- 13- Palomaki GF, et al. Prospective international trial of a screening protocol to identify fetal trisomy 18 using maternal serum AFP, vEST and hCG. *Prenatal Diagnosis* 17: 975-80, 1995.
- 14- Ventzileos AM, et al. An economic evaluation of prenatal strategies for detection of trisomy 18. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179(5): 1120-24, 1998.
- 15- Benn P, Ying J, Beazoglou T, Egan J. New estimates for the efficacy of second trimester serum screening for Down Syndrome and Trisomy 18; adjustment for cross-identification and double-positive results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184(1): 108, 2001.
- 16- Yaron Y, Krivchenia E, Cole LA, Reinke E, Evans MI. Urinary β -core fragment of human chorionic gonadotropin as a predictor of trisomy 13 and 18. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178(15): 146 S, 1998.

- 17- Valerio D, Altiri V, Cavallo D, Antonucci F. Detection of fetal trisomy by short term culture of maternal peripheral blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183(1): 222-225, 2000.
- 18- Griffin DK, et al. Non-disjunction in human sperm: evidence for an effect on increasing paternal age. *Human Molecular Genetics* 2348-2355, 1996.
- 19- Bugge M, et al. Non-disjunction of chromosome 18. *Human Molecular Genetics* 4: 2227-2232, 1995.
- 20- Genuardi M, Pomponi MG, Loredana N, Neri G, Stagni ML, Tozzi C. 45, X/ 47, XX, +18 constitutional mosaicism: clinical presentation and evidence for a somatic origin of the aneuploid cell lines. *Journal of Medical Genetics* 36: 496-498, 1999.
- 21- Röthlisberger B, Chrzanowska K, Balmer D, Riegel M, Schinzel A. A supernumerary marker of chromosome from two different regions of chromosome 18. *Journal of Medical Genetics* 37: 121-124, 2000.
- 22- Højbjerg GC, et al. A patient with Edwards syndrome caused by a rare pseudodicentric chromosome 18 of paternal origin. *Clinical Genetics* 52: 56-60, 1997.
- 23- Clark, Brian A., Kennedy, Kathleen, Olson, Susan. The Need to Reevaluate Trisomy Screening for Advanced Maternal Age in Prenatal Diagnosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 168(3):812-816, March 1993.
- 24- Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford university Press, New York, 1989.

ANEXO 1



A) O quinto dedo sobreposto sobre o quarto dedo em ambas as mãos. B) FISH com L1.84 identificando o cromossomo 18. Seta maior indicando cromossomo anormal com 2 marcadores, um "split". Seta menor indica cromossomo normal. C) Todo cromossomo marcado pela sonda específica para cromossomo 18. Seta maior indicando cromossomo anormal. Seta menor indicando cromossomo normal. D) Um PRINS multicolorido com 44-mer oligonucleotídeos representando a telomerase humana e 43-mer alfa 18 oligonucleotídeo. Pode-se observar que a seqüência do telômero do braço curto no ponto de fusão foi perdida, mas foi novamente inserida na extremidade do braço longo do cromossomo anormal. Seta maior indica o cromossomo anormal. Seta menor indica cromossomo normal.

ANEXO 2

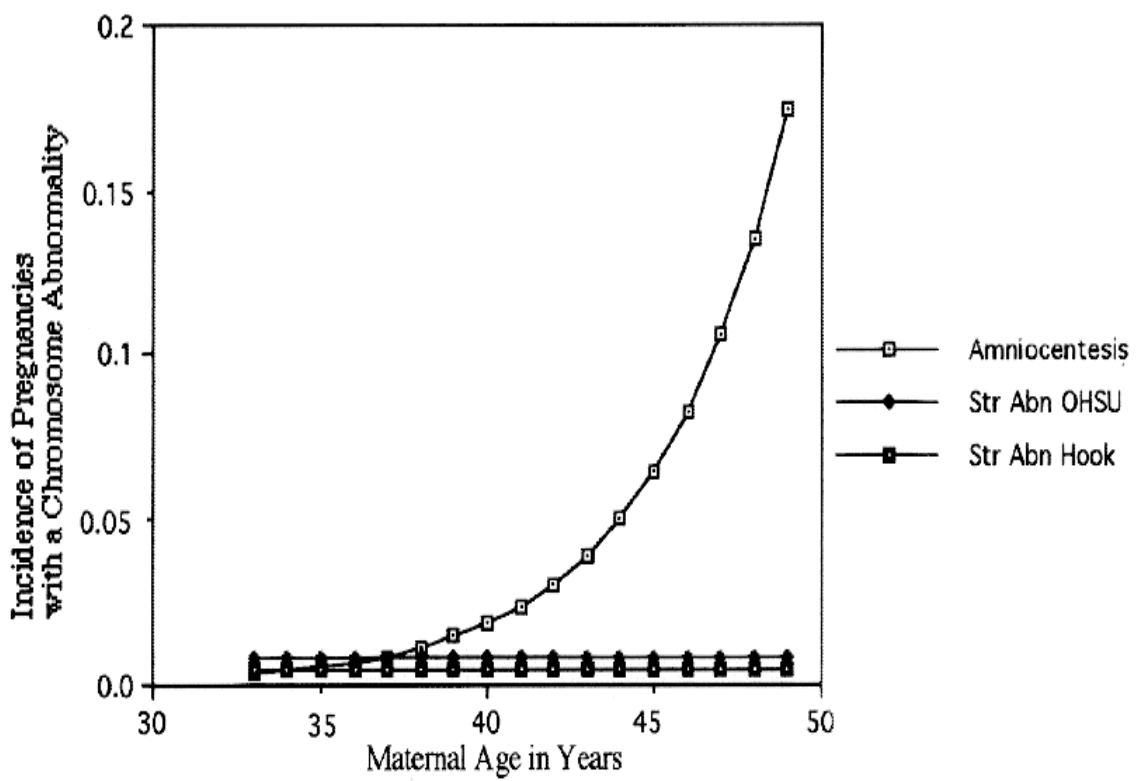
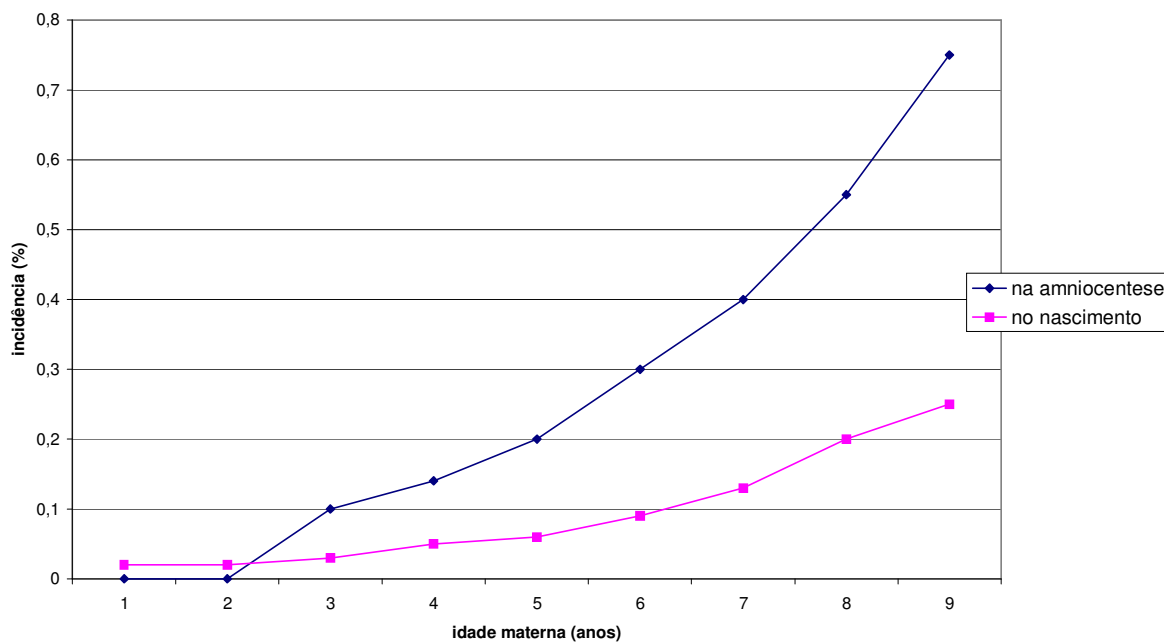


Gráfico da regressão estimada de trissomias em amniocentese e a frequência de anormalidades não estruturais não relacionadas com a idade (Clark et al, 1993)²³.

ANEXO 3

Risco da idade materna para trissomia do 18



Legenda da idade materna

- 1=35 anos
- 2= 36 anos
- 3= 37 anos
- 4= 38 anos
- 5= 39 anos
- 6= 40 anos
- 7= 41 anos
- 8= 42 anos
- 9= 43 anos

Gráfico mostrando incidência de Trissomia do 18 diagnosticada na amniocentese pré-natal e na ocasião do nascimento. (Gardner,1989)²⁴.

ANEXO 4

Características Gerais	Pontos	Características	Pontos
RCIU	5	Abdome	
Prematuridade ou pós-maturidade	5	Hérnia inguinal, umbilical, diástase retos	5
a. umbilical única	5	Ânus em funil	3
Craniofaciais		Ânus imperfurado	1
Crânio		Eventração ou Hérnia diafragmática	3
Occipício proeminente, região bifrontal estreita	5	Mãos e pés	
Microcefalia	3	Postura das mãos	5
Olhos		Ausência da prega falangeana distal	5
Cristas supra-orbitais hipoplásicas	3	Arco >5 dedos	5
Fendas palpebrais pequenas	5	Prega única	3
Inclinação mongolóide ou antimongolóide	1	Hipoplasia ungueal	5
Epicanto	3	Hálux curto	5
Opacificação corneana	3	Polegar hipoplásico/ ausente	3
Coloboma de íris	1	Desvio lateral das mãos	3
Orelhas		Aplasia radial	1
Orelhas displásicas, baixa implantação	5	Sindactilia artelhos/dedos	3
Nariz		5 ^o metacarpo curto	1
Atresia de coanas	1	Ectrodactilia	1
Boca		Pé equínovaro	3
Limitação à abertura da boca	5	Pé em cadeira de balanço	3
Micrognatia	5	Gênito-urinário	
Palato alto	5	Sexo feminino	5
Lábio leporino/ fenda palatina	1	Hipoplasia grandes lábios	3
Tórax		Criptorquidia	3
Esterno curto	5	Outros	
Mamilos hipoplásicos	5	Hipotonia/ hipertonia	3
Pectus excavatum	1	Pelve pequena, limitação à abdução do quadril	3
Sopro sistólico	5	Luxação de quadril	1
Cardiomegalia	5	Anomalia vertebral	1
Dextrocardia	5	Meningocele	1
		Escoliose	1
		Anomalia de costela	1
		Plaquetopenia	1