

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE

DISCIPLINA: GENÉTICA E EVOLUÇÃO

SÍNDROME DE PATAU

João Luiz Langer Manica

Mariana Diligenti Machado

Luís Carlos Anflor Júnior

Mercedes Juliana Dalpiaz Balkey

Porto Alegre 21, setembro de 2000

RESUMO:

A maioria dos casos de trissomia envolvendo o cromossomo 13 resulta de uma trissomia livre, translocação Robertsoniana ou Mosaicismo. Suas manifestações fenotípicas correspondem à Síndrome de Patau, na qual os indivíduos apresentam malformações congênitas importantes e uma sobrevida que em geral não ultrapassa 1 ano.

palavras-chave: trissomia do13, síndrome de patau, trissomia livre, translocação robertsoniana, mosaicismo.

ABSTRACT:

Most cases of trisomy involving chromosome 13 results from free trisomy, Robertsonian translocation or mosaicism. Important anomalies have been noted in infants with trisomy 13, called Patau Syndrome. The infant likely not will survive to more than 1 year.

key words: trisomy 13, patau syndrome, free trisomy, robertsonian translocation, mosaicism.

INTRODUÇÃO:

O estudo da citogenética humana teve início há mais de 40 anos com a descoberta de que as células somáticas humanas continham 46 cromossomos¹. Entre 1956 e 1959, as bases genéticas para muitas síndromes previamente conhecidas foram determinadas¹.

As anormalidades cromossômicas são responsáveis por 0,5 a 1% dos casos de nascimentos de crianças com múltiplas anomalias e, ainda, por 4 a 7% das mortes perinatais². Dentre as aberrações cromossômicas, as anormalidades numéricas (p.ex. aneuploidia) são as mais comuns vistas na prática clínica. As trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 são as únicas aneuploidias de significância nos recém-nascidos¹.

As malformações congênitas associadas à trissomia do cromossomo 13 foram primeiramente descritas em 1960 por Patau et al³. A incidência da síndrome de Patau varia em diferentes estudos, desde 1 para 5000 até 1 para 25000 nascimentos^{1,4,5}, sendo a menos comum das trissomias autossômicas maiores devido a sua alta mortalidade intra-uterina. Jacobs et al.⁶ documentaram que a síndrome de Patau era a causa mais comum de abortos espontâneos dentre as trissomias autossômicas, perfazendo 8% destes. A sobrevivência desses indivíduos, em geral, não ultrapassa o primeiro ano¹, e as malformações que mais chamam a atenção à primeira vista são: fendas lábio-palatinas, anormalidades oculares, polidactilia, punhos cerrados e plantas dos pés arqueadas⁴.

Segue-se uma revisão bibliográfica sobre a síndrome de Patau, englobando seus dados epidemiológicos, manifestações clínicas, diagnóstico pré-natal e suas bases citogenéticas.

HISTÓRICO:

Como já citado anteriormente, a síndrome da trissomia do cromossomo 13 foi relatada por Patau em 1960, adjacente à descrição original da trissomia do cromossomo 18 (Edwards et al.). Nesta primeira descrição de síndrome de Patau, observou-se a presença de um cromossomo acrocêntrico extra do grupo D, juntamente com microcefalia, anoftalmia ou microftalmia, fenda lábio-palatina bilateral e polidactilia. Notavelmente, a criança portadora dessa anomalia, sobreviveu até os 13 meses de idade. O fenótipo dessa síndrome é bastante rico e intrigante, tendo sido o enfoque de detalhados relatos de casos em séculos anteriores⁵.

CONCEITO:

A Síndrome de Patau, ou Trissomia do Cromossomo 13, é uma doença genética que se caracteriza por inúmeras malformações fetais envolvendo sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema urogenital, entre outros. Com frequência os fetos portadores da trissomia do 13 não chegam a termo, e os que vêm a nascer geralmente têm uma sobrevida extremamente curta, com raríssimas exceções. Apenas 2,5% dos conceptos com trissomia do 13 nascem vivos, e a incidência desta síndrome entre os nascidos vivos é em torno de 1 para 7000⁵.

EPIDEMIOLOGIA:

As trissomias são as alterações cromossômicas mais comuns, estando presentes em até 20% dos abortos espontâneos que tiveram os cariótipos analisados. Porém, 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 13⁵.

A trissomia do 13 é menos freqüente que a do 18 e que a do 21. Um estudo feito para analisar diagnóstico pré-natal de trissomias detectou 27 fetos portadores de trissomias, sendo 12 portadores da trissomia do 21 (Síndrome de Down), 11 portadores de trissomia do 18 (Síndrome de Edwards) e apenas 4 portadores de trissomia do 13 (Síndrome de Patau)⁷. Já um outro estudo que analisou diagnóstico pré-natal através de amniocentese identificou 96 fetos com trissomia do 21; 33 fetos com trissomia do 18; e 6 fetos com trissomia do cromossomo 13⁸.

A grande maioria de todos os conceptos com trissomias morre durante o período embrionário.

Comparações entre as taxas de nascidos vivos com a trissomia do 13 e as taxas observadas em amostras de vilosidades coriônicas e amniocentese confirmam que a freqüência dessa trissomia em embriões e fetos é superior à freqüência em nascidos vivos. Calcula-se que apenas algo em torno de 2,5% dos conceptos com a trissomia do 13 cheguem a termo. A maioria das mortes intrauterinas ocorrem precocemente na gravidez, ou seja, nos primeiros meses, sendo que a sobrevivida até o segundo trimestre é de apenas 5%^{5,7}(fig.I).

A trissomia do 13 é muito rara em crianças que nascem vivas. Somente um pequeno número dessas crianças sobrevive ao primeiro ano e há poucos casos relatados de sobrevida longa⁹.

Há diferentes dados a respeito da incidência da trissomia do 13 entre os nascidos vivos de acordo com o ano. Bond e Chandley, em 1983, calcularam que a incidência de trissomia do 13 foi de 1 em 21.000 nascimentos; Hook, em 1992, inferiu que essa trissomia ocorreu em 1 para 12.500 nascimentos; Carothers, no ano de 1994, concluiu que a taxa de incidência foi de 1 em cada 21.700 nascimentos⁵.

Sabe-se que, atualmente, a incidência da trissomia do 13 está em constante variação devido a vários fatores, como, por exemplo: o impacto do diagnóstico pré-natal feito através de rastreamento por testes sorológicos e ultrassonografia; e o aumento do número de gestações por mulheres de idade avançada.

No ano de 1990, em uma grande maternidade de Tóquio, um estudo acompanhou 27.472 nascimentos consecutivos. Desse total, foram identificados apenas 5 casos de crianças com a trissomia do cromossomo 13, resultando em uma prevalência em torno de 1:11000¹⁰.

Um estudo realizado no Hawaii analisou casos de Síndrome de Patau entre 1986 e 1997. Nesse período foram identificados 47 pacientes portadores da síndrome, e a prevalência total foi de 1,91 para cada 10.000 nascimentos. Nesse mesmo estudo, foi estabelecida uma taxa de mortalidade no primeiro ano de 89,5%.¹¹.

A mortalidade pós-natal associada com a trissomia do 13 é excepcionalmente alta, sendo que mais de 80% das crianças afetadas morrem durante o primeiro mês, e menos de 5% das crianças que nascem sobrevivem até atingir um ano de idade. A média

de sobrevivência varia muito na literatura: segundo alguns autores, é de 2,5 dias⁵; em outros estudos chega a 130 dias¹².

Existe uma possibilidade muito remota, mas não insignificante, de uma criança com síndrome de Patau ter uma sobrevivência relativamente longa, especialmente se não forem detectadas malformações cardíacas e cerebrais severas. Essa possibilidade deve sempre ser mencionada para os pais após o diagnóstico pré ou pós-natal de trissomia do 13 em seu filho. O tempo de sobrevivência depende parcialmente dos achados citogenéticos presentes (trissomia livre do 13 ou mosaïcismo de trissomia do 13) e parcialmente das malformações somáticas graves⁹. Há também estudos que dizem que pacientes com translocação robertsoniana sobrevivem mais do que pacientes com trissomia livre do 13¹². Alguns relatos de sobrevivência longa podem ser citados, como por exemplo: uma menina de 11 anos com trissomia livre do 13 e sem malformações cardiovasculares e cerebrais graves⁹; uma menina de 19 e um menino de 11 anos, ambos negros, com trissomia livre do 13¹².

Um grupo de autores analisou a sobrevivência em 21 pacientes portadores da Síndrome de Patau. Desses, 11 eram meninas e 10 eram meninos; 15 tinham trissomia livre do 13 e 6 eram portadores de translocação robertsoniana. Do total, 19 pacientes faleceram, sendo que tiveram uma média de 97,05 dias de sobrevivência. Os pacientes com translocação sobreviveram por mais tempo que os pacientes com trissomia livre. Apenas dois se mantiveram vivos (uma menina com 19 e um menino com 11 anos), ambos com trissomia livre do 13¹².

Assim como na maioria das outras trissomias, a trissomia do 13 associa-se à idade materna avançada⁴. Verifica-se que 63% dos fetos portadores de trissomias são de mães com idade acima de 35 anos⁷

CITOGENÉTICA E GENÉTICA MOLECULAR DA TRISSOMIA DO 13:

Embora existam numerosos distúrbios cromossômicos raros nos quais se relatou o ganho ou perda de um segmento ou de todo um cromossomo, há apenas três trissomias bem definidas compatíveis com sobrevivência pós-natal: trissomia do 21, do 18 e do 13, os quais correspondem a trissomia de um autossomo inteiro.

A trissomia do cromossomo 13 corresponde, na maioria dos casos, a uma alteração cromossômica numérica na qual o indivíduo apresenta três cópias do cromossomo 13 autônomas (trissomia livre). Em um menor número, aproximadamente 20% dos casos⁴, a alteração cromossômica é de ordem estrutural, sendo resultado de uma translocação para cromossomo acrocêntrico (translocação Robertsoniana). Por fim, uma situação mais rara de trissomia do cromossomo 13 é o processo de mosaïcismo, no qual o indivíduo afetado apresenta uma linhagem celular normal e outra trissômica para o cromossomo 13.

TRISSOMIA LIVRE:

É um tipo de alteração cromossômica numérica na qual um cromossomo possui três cópias ao invés das duas habituais.

Dentre os processos que determinam a trissomia estão as não disjunções, que correspondem a não separação de dois cromossomos homólogos ou de duas cromátides-irmãs, caso ocorram na meiose I ou meiose II respectivamente. Caso na anáfase da meiose I não ocorra a separação dos dois membros de cada bivalente, dois cromossomos homólogos serão puxados para o mesmo pólo da célula, fazendo com que a igual divisão de cromossomos para os pólos opostos da célula fique prejudicada. Haverá,

portanto, a formação de uma célula com 24 cromossomos e de outra com 22, que posteriormente, na meiose II, formarão os gametas do indivíduo. A trissomia surgirá, portanto, a partir da união de um gameta haplóide normal de um dos progenitores com aquele gameta possuidor de 24 cromossomos do progenitor que sofreu o processo de não-disjunção. Caso o processo ocorra na anáfase da meiose II, haverá a não separação de cromátides-irmãs, originando, da mesma maneira, um gameta com 24 cromossomos e o outro com 22. Porém, neste caso, a origem das cromátides não separadas será só materna ou só paterna, ao contrário da não disjunção da meiose I, pois, dos cromossomos homólogos não separados, um será de origem materna e o outro de origem paterna.

Hassold et al.¹³ demonstraram que o cromossomo extra na trissomia livre do 13 é de origem materna em aproximadamente 90% dos casos, os quais se mostram dependentes de idade avançada, como referiu Magenis et al.¹⁴. Robinson¹⁵ também mostrou que, na maioria dos casos estudados de trissomia autossômica, a origem do erro de segregação provinha da meiose I materna, e que somente um pequeno número de casos era de origem paterna. Estes últimos distinguiam-se por serem primariamente devidos a erros na meiose II ou na mitose¹⁵.

Outro processo que pode determinar a trissomia livre de um cromossomo é uma alteração que ocorre na mitose depois da fecundação e da formação do zigoto. Neste caso, têm-se um zigoto normal com 46 cromossomos, que devido a um erro na primeira divisão mitótica, gera, por um processo de não-disjunção, uma célula com 45 cromossomos (monossômica para o cromossomo 13, e portanto, inviável) e outra com 47 cromossomos (trissômica para o cromossomo 13; viável). Esta última dá continuidade aos processos de duplicação celular e, dessa forma, dá origem a um

indivíduo com cariótipo 47,XX ou XY, +13 (Fig.II), que manifestará fenotipicamente a trissomia deste cromossomo.

TRANSLOCAÇÃO ROBERTSONIANA:

A taxa de indivíduos carreadores de translocações Robertsonianas balanceadas (13q14q) encontrada na população em geral é menor do que 1 para 1000⁵. Esta translocação rob(13q14q) é a mais comum das translocações Robertsonianas para o cromossomo 13¹⁵. A translocação é dita balanceada, pois cada célula do indivíduo contém duas cópias completas e com função preservada de todo o material cromossômico². Esses indivíduos possuem um risco baixo de apresentar prole não equilibrada para esta translocação, tanto para carreadores maternos quanto para paternos de rob (13q14q)¹⁵. Este dado contrasta com a translocação Robertsoniana envolvendo o cromossomo 21, para qual a carreadora mulher apresenta um risco aumentado de prole não equilibrada, especialmente a trissomia do 21¹⁵.

Os indivíduos com Síndrome de Patau possuem um dos genitores com este tipo específico de translocação balanceada, na qual ocorre um rearranjo entre dois cromossomos acrocêntricos que se unem pela região centromérica. Para que haja essa fusão, ambos os acrocêntricos perdem seus braços curtos. Esta perda não é deletéria ao indivíduo, pois as cópias múltiplas de genes do RNAr contidas nestes braços, estão também presentes nos braços curtos dos demais cromossomos acrocêntricos. Desta forma, apesar do indivíduo ter 45 cromossomos em seu cariótipo, ele geralmente apresenta um fenótipo normal, pois sua translocação é do tipo balanceada.

Este indivíduo, portanto, tem risco de apresentar uma prole com anormalidade, devido a mal segregação do cromossomo translocado. Há a possibilidade de que o

gameta com o cromossomo translocado forme, após a fecundação, um zigoto trissômico para, no caso da Síndrome de Patau, o cromossomo 13. O zigoto formado terá, portanto, dois cromossomos 13 normais (um de cada progenitor) mais o braço longo do cromossomo 13 translocado. A origem do cromossomo extra difere, portanto, daquela vista na trissomia livre do 13, sendo então chamada de Síndrome de Patau por translocação, na qual o indivíduo portador terá um cariótipo com 46 cromossomos porém manifestando anormalidades fenotípicas.

MOSAICISMO:

O indivíduo com Síndrome de Patau pode ter a origem de sua alteração no processo de mosaicismos. Uma causa comum de mosaicismos é a não-disjunção numa divisão mitótica que ocorre pós-fertilização em células somáticas, na qual algumas linhagens celulares permanecerão com o número normal de cromossomos, enquanto outras apresentarão trissomia ou monossomia^{2,16}. Este processo então dá origem a duas linhagens de células distintas, formando um cariótipo, no caso da Síndrome de Patau, 47,XX ou XY, +13 / 46,XX ou XY provindas, respectivamente, da célula com o problema de não-disjunção e das células originais normais^{16,17,18}. A linhagem celular com monossomia será inviável.

Geralmente os neonatos que são mosaicos para uma dada trissomia, por exemplo a Síndrome de Patau, apresentam uma expressão clínica parcial do fenótipo, ou seja, uma expressão parcial do padrão das anormalidades vistas na trissomia completa. Entretanto, esses indivíduos podem ter qualquer grau de variação fenotípica entre a mais próximo da normalidade e a síndrome completa^{1,2,19}.

OUTRAS FORMAS DE TRISSOMIA DO 13:

Isocromossomo: Este cromossomo é formado somente pelo braço curto ou somente pelo braço longo de um cromossomo. No caso de trissomia do 13, o isocromossomo é formado pelos dois braços longos do 13, devido à errônea separação centromérica transversal em vez da longitudinal, que ocorre normalmente, durante a meiose II de um dos progenitores.

Em um estudo, foi verificado que a presença de homozigidade próxima ao centrômero seria compatível tanto com translocação Robertsoniana devido à não-disjunção na meiose II, quanto por um isocromossomo – dois casos de trissomia $t(13,13)^{15}$. Neste mesmo estudo, observou-se que a probabilidade de um isocromossomo de origem pós-meiótica era maior do que a de translocação.

RISCO DE RECORRÊNCIA:

Uehara e Yaegashi²⁰ avaliaram o risco de recorrência de fetos com aberrações cromossômicas em mulheres que tiveram filhos com anormalidades cromossômicas numéricas. O estudo envolveu mulheres que já tinham filhos com as trissomias do 21, do 18 e do 13. Os resultados mostraram que a trissomia do 21 tem risco de recorrência proporcional à idade materna, enquanto que as trissomias do 18 e do 13 têm um risco de recorrência muito baixo, bem menor do que o da trissomia do 21. Das 46 mulheres que tinham filhos com a trissomia do 13, não foi observado recorrência em nenhuma¹⁵.

Os dados a respeito do risco de recorrência de trissomia do 13, após o diagnóstico em fetos ou crianças, são exíguos. Em análise feita por Baty (1994)⁵, foram vistos 200 casos de trissomia do 13 e do 18, nos quais não foram observados recorrências. Por outro lado, Hook (1992)⁵ relatou evidências de que algumas mulheres têm uma predisposição geral para desenvolver aneuploidias autossômicas, concebendo fetos com trissomia do 13, do 18 e do 21 em sucessivas gestações.

Desta forma, para a maioria das trissomias nas quais há um cromossomo extra livre, o risco de recorrência é baixo, aproximadamente 1 a 2%². Quando se avalia o risco de recorrência de acordo com a idade materna, nota-se que mães jovens possuem um risco de cerca de 1% para a recorrência de qualquer trissomia livre autossômica viável, enquanto que para mulheres com idade mais avançada, o risco aumenta em proporção a idade específica⁵. Dados recentes indicam um real aumento do risco de ter uma criança com trissomia para mulheres com 35 anos ou mais²¹ (Fig.III).

No caso da trissomia ter origem numa translocação, os riscos de recorrência são baseados na possibilidade de um dos pais ser carreador de uma translocação balanceada². Então, se um dos pais é carreador para rob(13q14q), estima-se um baixo risco (1%) para fetos ou neonatos com síndrome de Patau. Neste caso, não há relação do risco de recorrência com a idade materna.

CLÍNICA

As anomalias freqüentemente encontradas na Síndrome de Patau envolvem o trato urogenital, o sistema cardiovascular, craniofacial e o sistema nervoso central. Observou-se que essas anomalias podem ser devidas a uma superexpressão de importantes gens localizados no cromossomo 13²².

A fácies típica da Síndrome de Patau inclui fronte inclinada, hiper ou hipotelorismo ocular, posição mongolóide das fendas palpebrais, microftalmia ou anoftalmia, fissura labiopalatina (freqüentemente bilateral e severa) e micrognatismo²³. Além disso, apresenta outras características clínicas importantes, como holoprosencefalia, deficiência de crescimento, coloboma de íris, malformações do ouvido, hemangioma glabellar, defeitos parieto-occipitais, polidactilia pós-axial, hiperconvexidade de unhas, proeminência de calcâneo, defeitos cardíacos congênitos, baço acessório, criptorquidismo, útero bicornado e hipoplasia de ovário⁵ (Fig. IV, V, VI).

Anomalias do Sistema Nervoso Central (SNC):

Em pacientes com trissomia do cromossomo 13, a anomalia cerebral mais comumente encontrada é a holoprosencefalia, ocorrendo em aproximadamente 80% dos casos dessa doença²⁴. A holoprosencefalia é um defeito cerebral resultante de uma divisão incompleta do cérebro anterior do embrião. Foram encontrados 121 casos em um total de 1035386 nascidos vivos e fetos mortos, resultando em uma prevalência da holoprosencefalia de 1,2 para cada 10000 nascimentos. Desses casos, 41% (50/121) tinham anormalidade cromossômica, mais comumente trissomia do 13. Aproximadamente 46% de todos os casos tinham prosencefalia alobar, a forma mais

severa de malformação do cérebro anterior. Em geral, o fenótipo facial não predizia a severidade do defeito cerebral, embora a severidade tenha sido inversamente correlacionada com o tempo de sobrevivência²⁵.

A holoprosencefalia é frequentemente associada com dismorfismo facial. Juntas, podem estar associadas com várias anomalias extracefálicas e sabidamente podem ocorrer tanto na trissomia do 13 como em outras síndromes²⁶.

Os defeitos do tubo neural são raramente relatados. Numa revisão de 267 pacientes com defeito do SNC e trissomia do 13, foram encontrados apenas 6 pacientes com defeitos no tubo neural, na região lombossacra. De 34 necropsias com cariótipo de Síndrome de Patau, 3 pacientes apresentavam espinha bífida²⁷.

Outras anomalias do SNC presentes na Síndrome de Patau: arrinencefalia; abalos motores, muitas vezes acompanhados de traçado eletroencefalográfico do tipo da hipsarrítimia; crises de apnéia durante os primeiros meses de vida; atraso mental grave²⁸.

Anomalias Cardíacas:

Existe uma alta incidência de defeitos cardíacos na Síndrome de Patau (em torno de 80% dos casos), em particular defeitos dos septos interatrial e interventricular e persistência do conduto arterial. São comuns distúrbios na posição cardíaca, incluindo a dextrocardia, sugerindo um controle por parte de gens do cromossomo 13 sobre o desenvolvimento da lateralidade^{5,28}.

Um estudo analisou a presença de anormalidades cardiovasculares em fetos com alterações cromossômicas, incluindo a Síndrome de Patau. Nesta síndrome, foi determinada a presença de defeitos nos septos interatrial e interventricular; anormalidades valvulares; e estreitamento ao longo do cajado da aorta²⁹

Osso Temporal (ouvido):

Em um estudo de 14 ossos temporais de crianças com a trissomia do 13, foi observado que as principais anomalias no ouvido médio e interno presentes nessa síndrome são: achatamento da crista do canal horizontal; ausência ou abertura da válvula utricular endolinfática; pequeno nervo facial; e uma angulação obtusa da área geniculada para o nervo facial. Cada ouvido demonstrou mais de uma dessas anomalias³⁰.

Devido a malformações no órgão de Corti, parece haver surdez em alguns casos²⁸.

Características do Sono:

Foram analisadas entre crianças portadoras da Síndrome de Patau as características do sono através de um estudo eletroencefalográfico, e constatou-se que não existiam anormalidades consistentes nas características do sono. Essas crianças tinham apenas dificuldade em organizar os ciclos do sono, especialmente durante o período neonatal. Depois de uma a duas semanas, houve uma tendência à organização dos ciclos do sono. Outras características anormais do sono freqüentemente observadas foram um aumento do sono indeterminado e um decréscimo do sono quieto³¹.

Tumor de Wilms:

Um menino negro, de 4 anos de idade, portador da trissomia do 13 apresentava uma história de infecções urinárias de repetição, rim em ferradura, com disúria e hematúria. Ao exame, foi detectada uma massa abdominal, que foi ressecada cirurgicamente. O exame anatomopatológico da peça cirúrgica revelou tumor de Wilms. Dada a concordância de trissomia do 13 e tumor de Wilms e a presença de outros casos

na literatura, há motivos para suspeitar que exista um locus no cromossomo 13 que afete a probabilidade do desenvolvimento de tumor de Wilms. Dada a possibilidade, embora remota, de uma sobrevida relativamente longa em portadores de trissomia do 13, os médicos devem estar cientes da possibilidade do desenvolvimento de doença maligna renal nesta população de pacientes³².

Alterações Oculares:

Para avaliar as alterações oculares presentes na Síndrome de Patau, foi realizada uma análise dos olhos de 28 fetos e recém-nascidos mortos portadores desta síndrome. Foram observadas malformações oculares em 89% dos fetos. As malformações típicas e mais freqüentemente encontradas foram a microftalmia, o coloboma de íris, displasia de retina, persistência e hiperplasia do corpo vítreo primário, catarata e luxação do cristalino³³. Frequentemente a retina possui ilhotas de tecido cartilaginoso²⁸.

Mãos e Pés:

Apresentam em mais de 50% dos casos as seguintes alterações: polidactilia das mãos e às vezes dos pés; saliência da porção posterior do calcânhar; trirrádio palmar axial distal; prega simiesca; unhas estreitas e de convexidade exagerada; flexão dos dedos, com ou sem superposição ou campodactilia²⁸.

Hematologia:

Pode haver aumento dos apêndices nucleares dos neutrófilos. Também pode haver persistência anômala da hemoglobina de tipo embrionário e/ou fetal²⁸.

PATOLOGIA:

Achados patológicos associados com a trissomia do 13 têm sido descritos detalhadamente por vários autores. As anomalias internas típicas são: defeitos nos septos interatrial e interventricular, com ducto arterioso evidente; *exomphalus*; rotação intestinal incompleta ou malrotação com mesentério solto; rins aumentados e lobulados com cistos no córtex e medula; baço acessório; e lobulação hepática anormal.

O marcador específico da trissomia do 13 é a displasia pancreática microscópica.

Em contraste com a trissomia do 18, o divertículo de Meckel está raramente presente na trissomia do 13.

A microcefalia é um achado comum, e a holoprosencefalia está presente em torno de 66% dos casos. A face freqüentemente, mas não sempre, prediz o cérebro, com sinoftalmia ou hipotelorismo e agenesia pré-maxilar predizendo holoprosencefalia. O hipotelorismo pode ser alobar ou semilobar. Microcefalia ou hidrocefalia sem fenda facial podem refletir holoprosencefalia lobar.

As malformações cerebrais mais freqüentemente constituem-se de um cérebro monoventricular sem corpo caloso, septo pelúcido ou fórnice. A fossa craniana posterior também pode ser anormal, com malformações cerebelares e heterotopias; anormalidades microscópicas com hipoplasia do trato piramidal e defeitos do tubo neural também foram descritas.

Um estudo detalhado do córtex cerebral (área motora) tem revelado uma variedade de anormalidades estruturais que talvez tenham relação com o retardo intelectual e motor presentes na trissomia do 13⁵.

Os achados anatômicos e histopatológicos em 12 casos de trissomia do 13 (9 com trissomia clássica e 3 com translocação robertsoniana 13/13) são relatados por

Moerman³⁴. A ênfase é dada nos defeitos cerebrais, anomalias cardiovasculares e displasia histológica nos órgãos. Oito pacientes mostraram desenvolvimento anormal do cérebro anterior e estruturas faciais da linha média (holoprosencefalia). As alterações cardiovasculares estiveram invariavelmente presentes, sendo a malformação principal um defeito no septo interventricular, freqüentemente em combinação com a dextroposição da aorta e anormalidades nas válvulas semilunares.

Anormalidades histológicas evidenciando displasias nos órgãos são observadas no SNC, olhos, pâncreas, rim e ovários. Displasia cística renal foi uma característica constante em todos os casos. Focos de blastema renal nodular foram encontrados em 6 casos. A displasia pancreática parece ser patognomônica de trissomia do 13.

Essas observações ilustram a importância dos estudos patológicos no reconhecimento de anomalias cromossômicas e, mais especificamente, da trissomia do 13. Baseado em dados de autópsia, a trissomia do 13 pode ser diagnosticada ou excluída com certeza, mesmo na ausência da cariotipagem³⁴.

Há alguns achados histopatológicos particulares no osso temporal de crianças com trissomia do 13 e ciclopia. Nesses casos, o osso temporal pode ser histopatologicamente caracterizado por displasia dos labirintos ósseos e membranosos e do SNC. No ouvido esquerdo, há um pequeno espaço para a cóclea, um órgão de Corti malformado, uma inesperada carreira oblíqua através da escala timpânica, um formato peculiar da mácula utricular e do canal posterior da crista, e um processo de ossificação atrasado da cápsula ótica. É observado nos dois ouvidos um pobre desenvolvimento do 7° e 8° pares cranianos e seus respectivos gânglios (o tipo de anomalia pode ser classificado como Mondini ou Mondini-Alexander). As várias anomalias poderiam

envolver os órgãos que iniciam o desenvolvimento durante o período da 5^a a 8^a semanas de gestação³⁵.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Young e Madders (1987)⁵ descreveram um natimorto cariotipicamente normal, que apresentava holoprosencefalia, agenesia pré-maxilar, microftalmia, defeitos cardíacos congênitos, e polidactilia pós-axial. Subseqüentemente, foi esclarecido que uma doença autossômica recessiva, às vezes relatada como pseudotrissomia do 13, pode ter um quadro que se confunde com a trissomia do 13. Nos casos em que estudos citogenéticos são normais ou não são realizados, a consangüinidade entre os pais deve levantar suspeita para esse diagnóstico⁵.

O termo pseudotrissomia do 13 vem sendo utilizado para designar casos com as características clínicas da Síndrome do Patau, porém sem trissomia do cromossomo 13, ou seja, com cariótipo normal. A freqüência com que esses casos resultam de casamentos consangüíneos ajuda a sugerir que esta seja uma alteração autossômica recessiva³⁶.

Outros diagnósticos diferenciais que devem ser considerados em casos de holoprosencefalia, defeitos cardíacos e polidactilia sem evidências cariotípicas de trissomia do 13 são as síndromes de Meckel, Pallister-Hall, Smith-Lemli-Opitz tipo 2 e a síndrome hidroletal⁵. A Síndrome de Meckel apresenta sintomatologia semelhante, porém combinada com encefalocele geralmente occipital e rins policísticos, e análise cromossômica normal²³.

Por outro lado, foi verificado em crianças com diagnóstico de Síndrome de Rubinstein-Taybi a presença de trissomia do cromossomo 13 no cariótipo, sugerindo que a Síndrome de Patau pode, por vezes, mimetizar essa síndrome. Por isso, estudos citogenéticos devem ser considerados para todos os pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome de Rubinstein-Taybi³⁷.

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Há vários meios para identificar anormalidades fetais durante a gravidez, desde os métodos de rastreamento, como a ultrassonografia, dosagem de alfafetoproteína e outros marcadores, até análise de cariótipos a partir de amostras de amniocentese, cordocentese e amostras das vilosidades coriônicas.

Teste de rastreamento:

1.Ultrassonografia:

Fetos com cariótipo anormal são geralmente caracterizados por múltiplas malformações. Deve ser enfatizado que não há uma única anomalia que seja patognomônica para um dado defeito cromossômico, entretanto a constelação de anormalidades externas e internas pode sugerir uma aberração cromossômica mais que outra. Por exemplo, fetos com trissomia do 13 tendem a ter sobretudo defeitos faciais, cardíacos e do sistema nervoso central³⁸.

Um exame ultrassonográfico no primeiro trimestre pode detectar aproximadamente 50% de todos os defeitos estruturais fetais, e 75% de todas as aneuploidias³⁸.

Para determinar o tipo e a prevalência dos achados ultrassonográficos em fetos com a Síndrome de Patau, foram analisadas 33 ultrassonografias em fetos com cariótipo de trissomia do 13. Uma ou mais anormalidades foram encontradas em 30 fetos (91%). A maioria das anomalias detectada inclui holoprosencefalia (39%) ou outra anomalia do SNC (58%), anomalias faciais (48%), renais (33%) e cardíacas (48%). Crescimento retardado também foi detectado em 48% dos fetos. Com isso, pode-se dizer que a ultrassonografia pré-natal ajuda a detectar uma ou mais anomalias na maioria dos fetos

com trissomia do 13; portanto os achados ultrassonográficos podem indicar quando o cariótipo deve ser testado³⁹.

Farina estabeleceu que o teste ultrassonográfico tem uma acurácia de 88% para diagnóstico de trissomia do 13, sendo que o principal achado é a holoprosencefalia⁴⁰.

Um estudo retrospectivo analisou casos de trissomia do 13 entre 1982 e 1995 com o objetivo de determinar os achados neurosonográficos que podem estar presentes nessa síndrome. Nesse período, foram admitidos 9 pacientes com trissomia do 13 e, desses, 4 foram submetidos à ultrassonografia da cabeça. Em todos os 4 foi observado um padrão de ecogenicidade linear e ramificada no tálamo e núcleos da base, e através do doppler, foi confirmado que essa ecogenicidade era de origem vascular. Até então, esse foi o primeiro estudo a avaliar a ocorrência desses achados na trissomia do 13⁴¹.

2. Translucência Nucal:

Para definir a relação entre translucência nucal espessada entre a 10^a e a 13^a semanas de gestação e o risco de ter um feto com trissomia, 560 fetos com translucência nucal com espessamento entre 3 e 9mm foram submetidos à cariotipagem. A incidência de trissomias do 21, 18, ou 13 foi de 18% (102 de 560 casos). Fazendo uma análise entre a incidência dessas trissomias que seria esperada em mulheres normais de acordo com a idade e a incidência encontrada no estudo, concluiu-se que essa incidência foi 4 vezes maior que a esperada quando havia um espessamento nucal de 3mm; quando o espessamento foi maior que 3mm, a incidência de trissomias foi 29 vezes maior que a esperada⁴².

Em um outro estudo que também avaliou a relação entre o espessamento nucal e a incidência de trissomias, foi observada uma translucência nucal maior ou igual a 3mm em 86% dos fetos com trissomias contra 4,5% dos fetos cromossomicamente

normais. O número de trissomias observado no grupo com translucência nucal menor de 3mm foi aproximadamente 5 vezes menor que o esperado com base na idade materna . Já nos grupos com translucência nucal de 3mm e maior de 3mm, o número de trissomias foi aproximadamente 5 vezes e 24 vezes superior, respectivamente, ao número esperado com base na idade materna⁴³.

Assim, pode-se dizer que o espessamento nucal está relacionado com a presença de trissomias no cariótipo, além de outras alterações fetais.

3. Testes Sorológicos:

Em um estudo de 47 casos de trissomia do cromossomo 13, verificou-se que os níveis séricos de beta-HCG livre (gonadotrofina coriônica) e da proteína plasmática A (PAPP-A) estão significativamente diminuídos e que a translucência nucal está significativamente aumentada. Com a combinação entre material sérico (beta-HCG e PAPP-A) e a translucência nucal, é possível diagnosticar 90% dos casos de trissomia do 13, para 0,5% de falso-positivos. Portanto, ambos devem ser usados no primeiro trimestre de gravidez como rastreamento de aneuploidias⁴⁴.

Foram medidos os níveis séricos da PAPP-A e da glicoproteína beta-1 (SP1) para detecção de trissomias. Observou-se entre a 10^a e 13^a semanas que os níveis séricos de PAPP-A e SP1 aumentavam com a gravidez nos grupos controles e que, nas trissomias, os níveis séricos de ambos hormônios eram reduzidos, embora os níveis de SP1 não tenham sido significativamente diferentes entre os grupos. Em 70% das gestações, os níveis séricos de PAPP-A foram a quinta parte do normal. Assim, verificou-se que o PAPP-A pode ser usado no primeiro trimestre para demonstrar um prognóstico de risco para trissomia⁴⁵.

Yaron⁴⁶ confirmou que a medida do fragmento beta-core (BCF) urinário da gonadotrofina coriônica humana é um teste promissor de screenig não apenas para a síndrome de Down, como já se sabia, mas também é altamente sensível para a detecção de trissomia do 13 e do 18.

A alfa feto proteína geralmente se encontra com seus níveis aumentados no soro de gestantes com fetos portadores de malformações do tubo neural⁴.

A expressão da estearase D, localizada no braço longo do cromossomo 13, tem sido investigada no músculo e no rim de pacientes com trissomia do 13. Mais do que o dobro da expressão da estearase D foi achada no rim de pacientes com essa síndrome. Porém, a superexpressão não foi vista no tecido muscular desses fetos²².

Testes específicos:

Os critérios geralmente aceitos para encaminhar mulheres grávidas ao diagnóstico pré-natal por amniocentese, cordocentese ou coleta de amostras de vilosidades coriônicas (CAVC) baseiam-se em evidências de que o risco do feto ser anormal é pelo menos tão alto quanto o risco de aborto provocado pelo procedimento.

Os critérios para indicar esses procedimentos são :

- idade materna avançada (no mínimo 35 anos);
- criança anterior com anormalidade cromossômica;
- presença de anormalidade cromossômica em um dos pais;
- história familiar de algum defeito genético, que pode ser diagnosticado ou excluído por análise bioquímica do DNA;
- risco de um defeito no tubo neural⁴.

As amostras obtidas através desses procedimentos são utilizadas para a análise do cariótipo fetal, que dá o diagnóstico das aneuploidias com total precisão.

Através da reação em cadeia da polimerase (PCR), é possível a identificação direta da mutação. Esta técnica é rápida e sensível, tanto para detecção de trissomia do 13, como a do 18 e 21, particularmente quando o número de células obtidas para o diagnóstico pré-natal é limitado ou quando a cultura de célula falha⁴⁷.

A hibridização fluorescente in situ (FISH) aplicada diretamente em cromossomos interfásicos pode diminuir o tempo necessário para identificação de aneuploidias, embora esse método tenha algumas limitações, como a ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos. As decisões clínicas podem ser tomadas com base na concordância do FISH e de anormalidades na ultrassonografia⁴⁸.

CONCLUSÃO:

O nascimento de uma criança com alguma anormalidade cromossômica, resultando em sérios problemas físicos e mentais, é um momento devastador e marcante para a família. Dessa forma, é importante que a identificação da etiologia seja feita para que, através dela, o manejo mais adequado possa ser estabelecido pela equipe médica. Além disso, essa identificação é importante para o esclarecimento à família, tanto no que se refere ao prognóstico deste bebê, quanto ao risco de recorrência da anormalidade em gestações futuras.

É importante salientar, ainda, o papel do diagnóstico pré-natal para tais anomalias, visto que são relativamente freqüentes nos nascimentos em geral. Atualmente, este papel se limita a diagnosticar tais defeitos; porém, num futuro próximo, espera-se que a citogenética evolua ao ponto de, não apenas detectar as aberrações cromossômicas, mas também ao ponto de alterar o curso natural dessas anormalidades congênitas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hill, Lyndon M. The sonographic detection of trisomies 13, 18 and 21. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1996; 39(4): 831-850.
2. Matthews, Anne L. Chromosomal Abnormalities: Trisomy 18, trisomy 13, deletions and microdeletions. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing* 1999; 13(2): 59-75.
3. Patau K., Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet* 1960; 1: 790-793.
4. Thompson & Thompson. *Genética Médica* 5th ed., 1993.
5. Emery and Rimoin's, *Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997.
6. Jacobs PA, Hassold TJ, Henry A et al. Trisomy 13 ascertained in a survey of spontaneous abortions. *Journal of Medical Genetics* 1987; 24: 721-724.
7. Salihu HM, Boos R, Schmidt W. Antenatally detectable markers for the diagnosis of autosomally trisomic fetuses in at-risk pregnancies. *Am J Perinatol* 14(5):257-61, 1997.
8. Yang YH, Ju KS, Kim SB, et al. The Korean collaborative study on 11000 prenatal genetic amniocentesis. *Yonsei Med J* 40(5):460-6, 1999.
9. Zoll B, Wolf J, Lensing-Hebben D, Pruggmayer M, Thorpe B. Trisomy 13 (Patau syndrome) with a 11-year survival. *Clin Genet* 43:46-50, 1993.
10. Higurashi M, Oda M, Iijima K, Takeshita T, Watanabe N, Yoneyama K. Liverbirth prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27472 newborns. *Brain Dev* 12(6):770-3, 1990.
11. Forrester MB, Merz RD. Trisomies 13 and 18: prenatal diagnosis and epidemiologic studies in Hawaii, 1986-1997. *Genet Test* 3(4):335-40, 1999.

12. Redheendran R, Neu RL, Bannerman RM. Long survival in trisomy-13-syndrome: 21 cases including prolonged survival in two patients 11 and 19 years old. *Am J Med Genet* 8(2):167-72, 1981.
13. Hassold T, Jacobs PA, Leppert M, Sheldon M. Cytogenetic and molecular studies of Trisomy 13. *Journal of Medical Genetics* 1987; 24: 725-732.
14. Magenis ER, Hecht F, Milham S. Trisomy 13 (D) Syndrome: studies on parental age, sex ratio and survival. *Journal of Pediatrics* 1968; 73: 222-228.
15. Robinson WP, Bernasconi F, Dutly G et al. Molecular studies of translocations and trisomy involving chromosome 13. *American Journal of Medical Genetics*. 1996; 61: 158-163.
16. Abe K, Harada N, Itoh T, Hirakawa O, Niikawa N. Trisomy 13/ Trisomy 18 mosaicism in an infant. *Clinical Genetics* 1996; 50 (5): 300-303.
17. Gentile M, Buonadonna L, Cariola F, et al. Molecular and cytogenetic characterisation of an unusual case of partial trisomy/partial monosomy 13 mosaicism. *Journal of Medical Genetics* 1999; 36(1): 77-82.
18. Ishikiriya S, Niikawa N. Origin of extra chromosome in Patau syndrome. *Human Genetics* 1984; 68: 266-268.
19. Delatycki M, Gardner RJ. Three cases of trisomy 13 mosaicism and a review of the literature. *Clinical Genetics* 1997; 51:403-407.
20. Uehara S, Yaegashi N, Maeda T, Hoshi N, Fujimoto S, Fujimori K, Yanagida K, Yamanaka M, Hirahara F, Yajima A. Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45,X in 1076 Japanese mothers. *J Obstet Gynaecol Res* 25(6):373-9, 1999.
21. Vogel and Motulski. *Human Genetics: problems and approaches*, 3rd 1997.

22. Loughna S, Bennett P, Gau G, Nicolaides K, Blunt S, Moore G. Overexpression of esterase D in kidney from trisomy 13 fetuses. *Am J Hum Genet* 53(4):810-6, 1993.
23. Shprintzen J. *Genetics, Syndromes and Communication disorders*. Singular publishing group Inc. 1997.
24. Nuri Sener R. Bilateral, perisylvian and rolandic cortical dysplasia in trisomy 13 syndrome. *J Neuroradiol* 23(4):231-3, 1996.
25. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet* 23;64(3):465-72, 1996.
26. Cohen MM Jr, Jirasek JE, Guzman RT, Gorlin RJ, Peterson MQ. Holoprosencephaly and facial dysmorphism: nosology, etiology and pathogenesis. *Birth Defects Orig Artic Ser* 7(7):125-35, 1971.
27. Rodriguez JI, Garcia M, Morales C, Morillo A, Delicado A. Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *Am J Med Genet* 36(4):513-6, 1990.
28. Smith DW. *Síndromes de Malformações Congênicas*. Terceira edição; editora Manole, 1989.
29. Hyett J, Moscoso G, Nicolaide K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 17;69(2):207-16, 1997
30. Sando I, Leiberman A, Bergstrom L, Izumi S, Wood RP. Temporal bone histopathological findings in trisomy 13 syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84:1-20, 1975.
31. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, Iwase K. Sleep and EEG features of newborns with 18 and 13 trisomy syndromes. *Brain Dev* 1(1):7-15, 1979.

32. Sweeney H, Pelegano J. Wilms tumor in a child with trisomy 13. *J Pediatr Hematol Oncol* 22(2):171-2, 2000.
33. Siliaeva NF. Eye developmental defects in Patau's syndrome. *Oftalmol Zh* (7):423-6, 1990.
34. Moerman P, Fryns JP, van der Steen K, Kleczkowska A, Lauweryns J. The pathology of trisomy 13 syndrome. A study of 12 cases. *Hum Genet* 80(4):349-56, 1988.
35. Tomoda K, Shea JJ, Shenefelt RE, Wilroy RS. Temporal bone findings in trisomy 13 with cyclopia. *Arch Otolaryngol* 109(8):553-8, 1983.
36. Cohen MMJr, Gorlin RJ. Pseudo-trisomy 13 syndrome. *Am J Med Genet* 332:335-39, 1991.
37. Garcia FP, Hsu LY, Fox H, Gribetz D. Trisomy 13 and Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 12(1):104-5, 1975.
38. Hill, Lyndon MMD. The Sonographic Detection of Trisomy 13, 18 and 21. *Clin Obstet Gynecol* 39:831-850, 1996.
39. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings is a review of 33 cases. *Radiology* 194:217-22, 1995.
40. Farina A, Sekizawa A, Ralston SJ, D'Alton ME, Bianchi DW. Latent class analysis applied to patterns of fetal sonographic abnormalities: definition of phenotypes associated with aneuploidy. *Prenat Diagn* 19(9):840-5, 1999.
41. Chabra S, Kriss VM, Pauly TH, Hall BD. Neurosonographic diagnosis of thalamic/basal ganglia vasculopathy in trisomy 13 – an important diagnostic aid. *Am J Med Genet* 31;72(3):291-3, 1997.
42. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaidis KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 84(3):420-3, 1994.

43. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 101(9):782-6, 1994.
44. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 20(5):411-6, 2000.
45. Bersinger NA, Brizot ML, Johnson A, Snijders RJ, Abbot J, Schneider H, Nicolaides KH. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in fetal trisomies. *Br J Obstet Gynaecol* 101(11):970-4, 1994.
46. Yaron Y, Krivchenia E, Cole LA, Leon J, Reineke E, Evans MI. Urinary beta-core fragment (BCF) of human chorionic gonadotropin (hCG) as a predictor of trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 178:146-147, 1998.
47. Yang CF, Tsai FJ, Wu JY, Shi YR, Lee CC, Tsa CH. Rapid diagnosis of comom aneuploidies by quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Taiwan Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 40(5):330-4, 1999.
48. Isada NB, Hume RF, Reichler A, Johnson MP, Klinger KW, Evans MI, Ward BE. Fluorescent in situ hybridization and second-trimester sonographic anomalies: uses and limitations. *Fetal Diagn Ther* 9(6):367-70, 1994.

ANEXO:

Fig.I Relação entre o risco de trissomia, idade gestacional e idade materna.

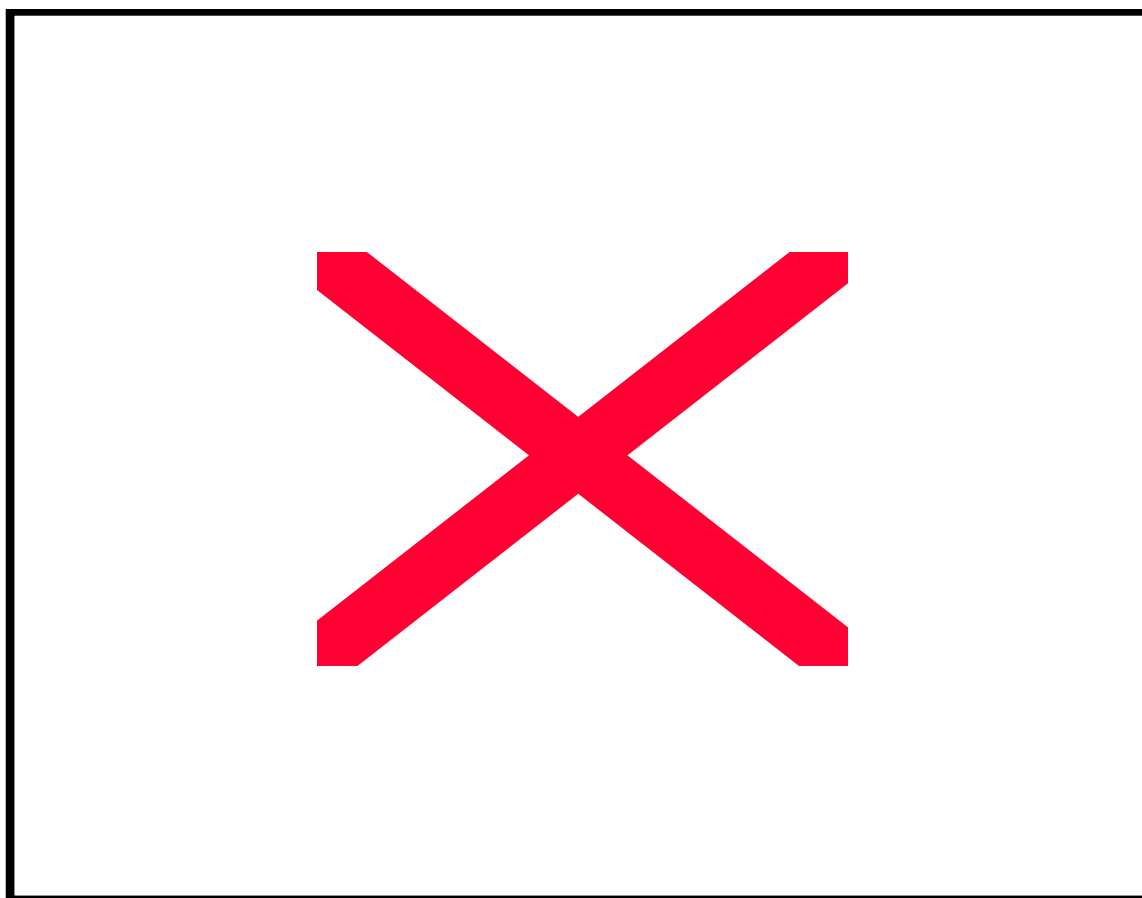


Fig.II Cariótipo de indivíduo com Trissomia livre do 13

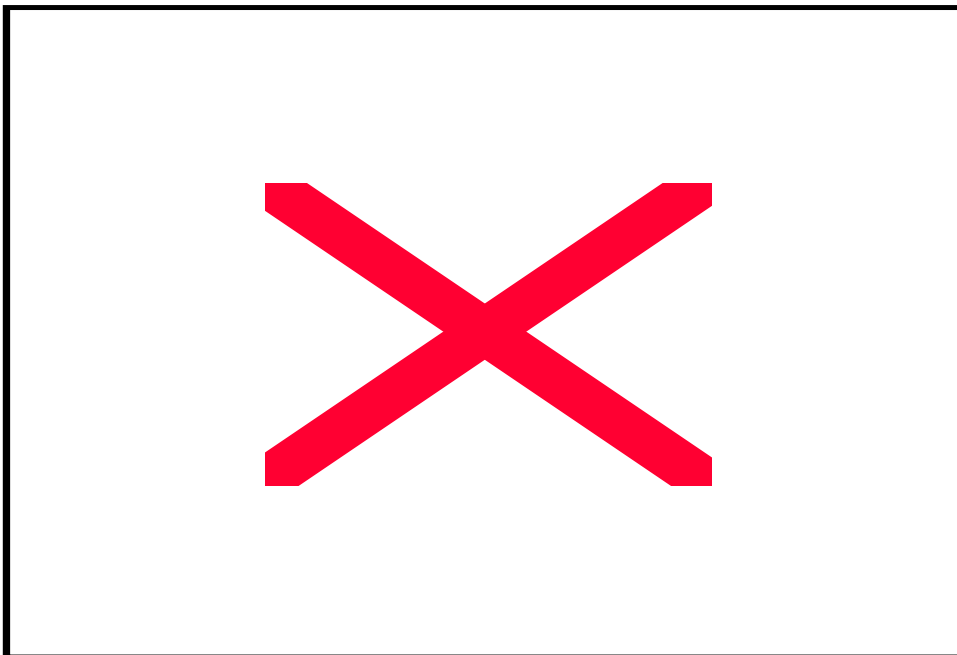


Fig.III - Incidência da trissomia do 13 em relação à idade materna.

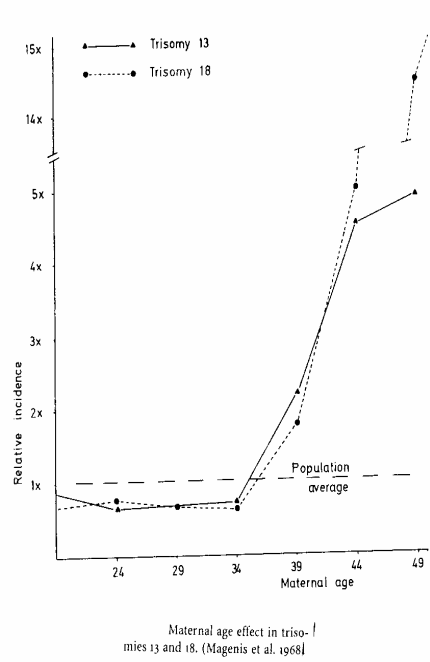


Fig.IV Manifestações clínicas da síndrome de Patau

