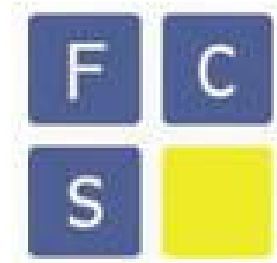
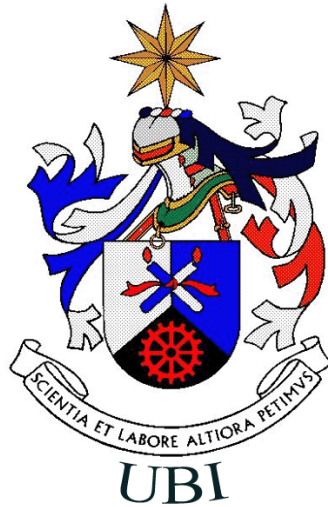


UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Abordagem ao Recém Nascido

Dismórfico

Cromossomopatia do Cromossoma 16

Maria Matilde Padrão Dias, nº 14839

Orientador: Ricardo Costa

Maio, 2008

Agradecimentos

Gostaria de apresentar os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para que a realização deste trabalho. Nomeadamente:

Ao meu orientador desta tese, Dr. Ricardo Costa, por toda a disponibilidade, apoio, compreensão, orientação e paciência, demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

À mãe da criança pela disponibilidade constante.

À Faculdade de Ciências da Saúde, na pessoa do Professor Doutor Miguel Castelo Branco e Professor Doutor João Queiroz.

Ao meu amigo Tiago, pela disponibilidade, conhecimentos, dicas e conselhos, fundamentais a este trabalho, e ao amigo Abílio pelo carinho e dedicação.

Ao meu João, pela fé que deposita em mim e pelo amor e carinho que me dá desde sempre.

Às minhas amigas (e família) Catarina, Lígia e Sandra pelo apoio, preocupação, compreensão e amizade demonstrados ao longo do tempo.

Agradeço às minhas pipocas, principalmente à Célia e à Inês, que me acompanham há 25 anos, e com quem sempre pude contar. Obrigada pela amizade!

Por fim, agradeço aos meus pais, Zélia e Manuel, e à minha irmã, Ana, por todos os sacrifícios e sábios conselhos.

A todos, o meu muito Obrigada!

***Da Perfeição segui em vã conquista,
Mas vi depressa, já sem a alma acesa,
Que a própria idéia em nós dessa beleza
Um infinito de nós mesmos dista***

Fernando Pessoa

Resumo

As malformações congénitas constituem cerca de 66% das hospitalizações pediátricas e o nascimento de uma criança dismórfica desorganiza grandemente a estabilidade familiar. Perante esta situação há que desenvolver uma abordagem exaustiva a nível da história clínica, com especial atenção aos antecedentes da gravidez, parto, pós-natal imediato e familiares, e ao exame objectivo do recém-nascido. Sempre que é possível chegar a um diagnóstico há que fazer o acompanhamento cuidadoso de toda a família com o auxílio de uma equipa multidisciplinar. No caso clínico descrito a recém nascida apresentava diversas características dismórficas com um cariótipo compatível com uma inversão do cromossoma 16.

Palavras Chave: dismorfologia, inversão cromossoma 16, malformações congénitas.

Abstract

Congenital malformations constitute around 66 % of the paediatrics hospitalizations and the presence of a dysmorphic child disorganizes greatly the familiar stability. In a similar situation it is necessary to do an exhaustive approach in terms of the clinical history, with special attention to the pregnancy, delivery, immediate postnatal and familiar records, as well as the physical examination. Whenever it is possible to reach a diagnosis, it is necessary to do a careful follow-up of the whole family with the help of a multidisciplinary team. In this concrete case the newborn presented several dysmorphic characteristics with a karyotype compatible with an inversion of the chromosome 16.

Key Words: chromosome 16 inversion, congenital malformations, dysmorphology.

Índice

1. Introdução	1
2. Material e Métodos.....	3
3. Fundamentação Teórica.....	4
4. Protocolo de Abordagem a Recém-Nascido (RN) com Malformações Congénitas e Respectivo de Estudo Genético	29
5. Anomalias Mais Frequentes do Cromossoma 16	46
6. Caso Clínico Concreto.....	54
7. Discussão	66
8.Considerações Finais	69
9. Bibliografia.....	71
10. Anexos.....	78

Índice de Figuras

3.	
3.1 Ciclo Celular	pág. 6
3.2 Variação da quantidade de DNA durante o ciclo celular	pág. 7
3.3 Mitose	pág. 8
3.4 Cariótipo humano normal	pág. 11
3.5 Exemplos de deleções	pág. 16
3.6 Exemplos de inversões	pág. 17
3.7 Translocação Robertsoniana	pág. 18
3.8 Tipos de genes genéticos	pág. 21
3.9 Testes genéticos	pág. 21
3.10 Teste FISH	pág. 22
3.11 Padrões de Herança genética	pág. 25
4.	
4.1 Simbologia heredograma	pág. 32
4.2 Tabelas de percentis	pág. 34
5.	
5.1 Cromossoma 16	pág. 46
5.2 Cromossoma 16 – Locus	pág. 47
5.3 Fáceis característica de criança com síndrome de Rubinstein-Taybi	pág. 50
5.4 Inversão cromossoma 16	pág. 52

Índice de Tabelas

3.	
3.1 Distribuição dos cromossomas	13
3.2 Teste genéticos	20
3.3 Causas de malformações congénitas	24
3.4 Indicações para aconselhamento genético	27
4.	
4.1 Indicações para realização de heredograma	33
4.2 ECD para diferentes patologias genéticas	37
4.3 Características das diversas alterações congénitas	40
4.4 Malformações: fisiopatologia e momento em que ocorrem	41
4.5 Doenças potencialmente tratáveis com terapia genética	43
5.	
5.1 Genes do Cromossoma 16	47

1. Introdução

As malformações congénitas constituem, actualmente, uma preocupação major na medida em que afectam cerca de 1 a 10% dos nascimentos e constituem cerca de 66% das hospitalizações pediátricas (Agha, 2000).

Desta forma torna-se cada vez mais necessário conseguir perceber os vários mecanismos que estão na base destas patologias de modo a que se possa tratar melhor, explicar mais, fornecer toda a ajuda possível bem como evitar a sua repetição ao longo das gerações.

Dada esta necessidade deu-se o desenvolvimento de áreas como a genética, o que levou à descoberta e isolamento dos genes determinantes das alterações. Estes desenvolvimentos possibilitaram ainda a descoberta dos vários tipos de mecanismos, causas e características que irão condicionar cada síndrome específica.

Saber informar acerca do prognóstico e evolução da criança é fundamental, apesar do longo caminho ainda a percorrer nesta abrangente área.

A escolha deste tema deveu-se ao contacto com a problemática da dismorfologia e de

toda a envolvimento desta situação. Uma criança com dismorfologias desorganiza grandemente a estabilidade familiar, pode originar sentimentos de culpa, preocupações financeiras, medos face ao desconhecimento da doença e respectivo risco de afectação de outros filhos próprios e na restante família. As questões sociais são também de ressaltar como, por exemplo, o caso das ainda actuais crenças que relacionam alterações fenotípicas e superstições, para além da importante questão da exclusão social.

Neste trabalho pretende-se descrever uma abordagem estruturada, partindo de um caso clínico de uma criança dismórfica, focando as possibilidades actualmente disponíveis a nível genético, reforçando a necessidade de uma intervenção precoce e multidisciplinar, apoio aos progenitores e família alargada, nomeadamente a nível do aconselhamento pré-natal e acompanhamento pós-natal. Ao longo deste trabalho descrever-se-á ainda as cromossomopatias mais frequentes a nível do cromossoma 16. Por fim será apresentado o caso clínico e a discussão sobre este tema.

2. Material e Métodos

Para realizar esta tese de mestrado partiu-se de um caso problema de uma criança dismórfica portadora de uma cromossomopatia localizada no cromossoma 16.

Assim, pesquisou-se em livros da área da genética e genética médica para realizar a fundamentação teórica. Para além destes foram utilizados livros de pediatria e de dismorfologia para se poder abordar este tema.

Para completar a pesquisa utilizaram-se os motores de busca "google" e "scholar.google" utilizando para tal as seguintes palavras-chave:

Chromosome 16	Gene therapy	Minor anomalies
Aberration	Genetic	Mitosis
Ciclo celular	Genética médica	Mosaicismo
Clinical	Genetics	Mutation
Counseling	Genome	Newborn
Darwin	Heredograma	Replication
De novo	Human	Rubinstein-taybi
Deletion	Inversion	Sociedade espanhola pediatria
Dysmorphism	Mapping	Test
Disorders	Meiosis	Topoisomerase
DNA	Dysmorphology	Watson Crick

Finalmente fez-se a recolha da História Clínica o que permitiu traçar a discussão e considerações finais.

3. Fundamentação Teórica

A diversidade humana, e dos seres vivos em geral, relaciona-se principalmente com as mutações, interações ambientais, capacidade de adaptação ao meio envolvente e com a selecção decorrente de doenças. Desde Darwin e das suas teorias da Selecção Natural muitas outras se têm vindo a desenvolver. (<http://darwin-online.org.uk/> 16/01/08).

A diversidade tem como base a crucial replicação de DNA essencial ao crescimento. Muito resumidamente a estrutura de DNA, descrita pela primeira vez em 1953 por Watson e Crick, é composta por duas cadeias de dupla hélice antiparalelas constituídas por nucleótidos. Os nucleótidos não são mais que o conjunto de uma base (Purinas – Adenina (A) e Guanina (G), ou Pirimidinas – Timina (T) e Citosina (C)), uma molécula de desoxirribose e uma molécula de fosfato. As duas cadeias estão unidas entre si por pontes de hidrogénio entre as bases complementares, A – T e G – C (<http://www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/do53dn.html> 16/01/08).

Quando se dá a multiplicação celular, descrita posteriormente, é fundamental a replicação do DNA e são inúmeras as enzimas envolvidas neste processo. Por acção das topoisomerasas o enrolamento da dupla hélice é reduzido. A helicase vai dar origem à “Forquilha de Replicação”, geralmente em regiões ricas em pares de bases A – T devido à maior instabilidade das ligações de hidrogénio, sendo este o local em que se vai iniciar a replicação.

(<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/D/DNAReplication.html>

16/01/08).

Sempre no sentido 5'-3' a Polimerase de DNA inicia então a formação de novas cadeias de DNA. Como a replicação é feita em diversos pontos do cromossoma, são formados diversos fragmentos de novo DNA, os “Fragmentos de Okasaki”, que serão posteriormente unidos para formação de uma cadeia contínua. Este processo ocorre por meio de uma ligase (Regateiro, 2003).

Apesar da capacidade que toda a maquinaria celular possui, podem ocorrer mutações. Estas dependem de factores intrínsecos do DNA, como a extensão do gene, número e extensão de intrões (sequências génicas não codificadoras), tipo de bases presentes, presença de sequências repetitivas, entre outros, e de factores extrínsecos, tais como agentes ambientais de natureza química e física (Regateiro, 2003).

As mutações no DNA podem ocorrer nos intrões ou nos exões (sequências génicas codificadoras) que podem afectar ou não a síntese proteica, dando origem ou não a alterações na expressão génica. Para além da importância relativa ao local de mutação, é igualmente relevante o tipo de mutação envolvida. Estas podem ser mutações pontuais, mutações pontuais por substituição de uma base, mutações por deleção/inserção de uma ou mais bases, entre diversas outras (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

Desde o vulgar e “inofensivo” daltonismo até à fibrose quística, fenilcetonúria ou alguns tipos de Cancro, as consequências das mutações são de gravidade bastante

variável. No entanto, os efeitos das mutações podem ser considerados deletérios, neutros ou benéficos (Jones, 2006).

Numa outra abordagem às mutações, estas podem ser dominantes, recessivas ou dominantes negativas. Nas dominantes há expressão fenotípica em heterozigotia ao passo que nas mutações recessivas a expressão fenotípica ocorre apenas em homozigotia. Finalmente na dominância negativa, o genótipo é heterozigótico e a proteína resultante, por si só não revela expressão fenotípica, apenas se o produto do gene actuar como complexo multimérico (Behrman *et all*, 2003).

O ciclo celular (figuras 3.1 e 3.2) refere-se ao crescimento e à divisão da célula, de forma contínua e repetitiva, sendo constituído fundamentalmente por 2 fases, a mitótica e a interfásica. Dentro da interfase encontram-se três outras fases, G₁ (Gap = intervalo), S (síntese) e G₂. As fases S, G₂ e M têm uma duração relativamente constante de cerca de 10 horas, a fase G₁ é habitualmente variável (Regateiro, 2003).

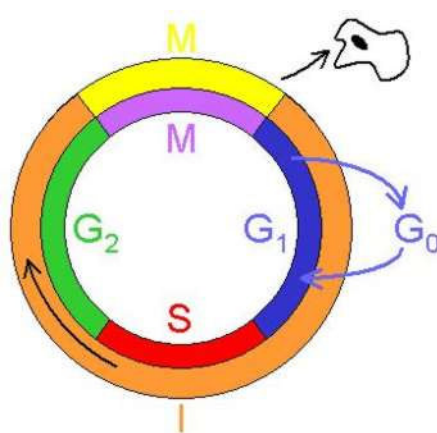


Fig. 3.1 – Ciclo Celular. (Fonte www.colegiosaofrancisco.com.br 27/03/08)

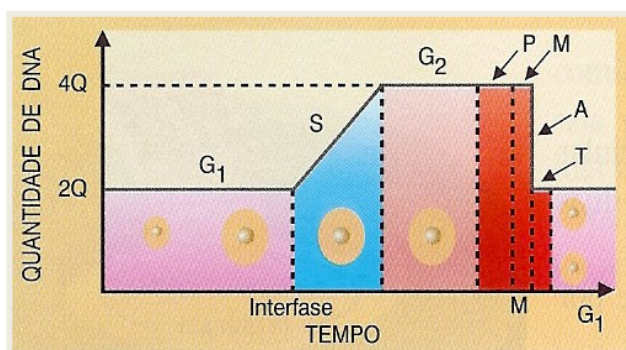


Fig. 3.2 – Variação da quantidade de DNA durante o ciclo celular. (Fonte

<http://web.educom.pt/~pr1152/recurso5.ppt> 27/03/08)

No período G₁, logo após a mitose, a célula encontra-se num período de intensa actividade uma vez que é nesta altura que são sintetizados os diversos organelos celulares bem como as proteínas essenciais à posterior replicação de DNA. Este é portanto o momento em que a célula cresce significativamente. Durante a fase G₁ a célula pode entrar no período G₀, momento este em que a célula mantém ou diminui a sua taxa metabólica, não aumentando de volume, estando assim num estado quiescente. Para avançar para a fase seguinte do ciclo celular a célula deve retornar à fase G₁ e a partir do momento em que seja atingido o ponto crítico, o ponto de restrição ou “start”, quando se dão alterações internas, a célula avança para a fase seguinte do ciclo, a fase S (Griffiths *et al*, 2002).

Na fase S dá-se a replicação intensa, complementar e semiconservativa do DNA, cada cromossoma é longitudinalmente duplicado ficando cada um deles com dois cromátídeos irmãos (a célula adquire uma quantidade de DNA equivalente a 4n). Para além desta intensa síntese de DNA há também produção de histonas e outras proteínas essenciais à continuação do ciclo celular (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

A fase G2 antecede o período mitótico. Ocorre então a formação de estruturas essenciais a este último período referido (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

A fase Mitótica (figura. 3.3) é então iniciada. Na profase, estadio inicial da mitose, há condensação dos cromossomas, migração dos centríolos para os pólos celulares e formação do fuso acromático. Na fase final da profase, dá-se a desintegração da membrana nuclear e os nucléolos desaparecem (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

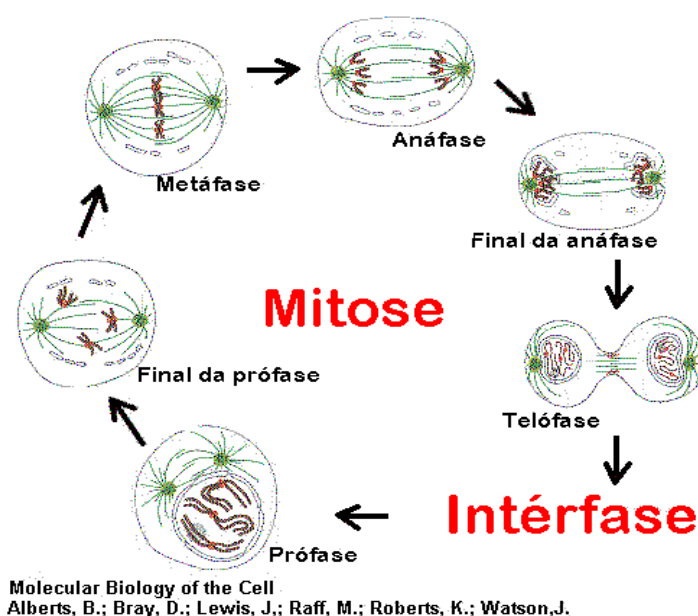


Fig. 3.3 – Mitose. (Fonte www.alunosonline.com.br 16/01/08)

Na metafase, fase subsequente à profase, os cromossomas vão-se dispor na região equatorial da célula, sobre o fuso acromático, através dos centrómeros. A fase seguinte, anáfase, é o momento da divisão dos cromatídeos irmãos para os pólos opostos, por migração através dos microtúbulos do fuso acromático (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

Assim que os cromossomas atingem os pólos celulares inicia-se a telofase, a fase final da mitose. Nesta fase dá-se a descondensação da cromatina, a formação das membranas nucleares e nucléolos, e a citocinese (divisão citoplasmática). Finalmente forma-se a membrana celular de cada uma das células filhas, estas já com $2n$ cromossomas. Estão assim formadas duas células filhas, em tudo semelhantes à célula que lhes deu origem (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

Durante todo o ciclo celular há momentos fundamentais para a regulação e controlo do ciclo. São três os “pontos de restrição”, pontos estes que regulam a passagem para as diferentes fases do ciclo celular. R1, entre a fase G1 e S, no final de G1, R2, na fase S para a transição S – G2, e finalmente R3 que regula a entrada em mitose. Proteínas específicas, denominadas de ciclinas, actuam nos três pontos de restrição (Regateiro, 2003).

Outro processo de divisão celular essencial à vida é a meiose. Ao contrário da mitose que dá origem a duas células diplóides ($2n$ cromossomas), a meiose origina quatro células com metade dos cromossomas da original, denominando-se os produtos finais deste processo, que ocorre nas gónadas, “gâmetas haplóides” (Regateiro, 2003)

Na meiose ocorrem duas divisões celulares consecutivas, a meiose I, reducional, e a meiose II, equacional. A primeira divisão divide-se em profase I, que por sua vez se divide em 5 fases (leptóteno, zigóteno, paquíteno, diplóteno e diacinese), metafase I, anáfase I e telófase I. Na segunda divisão as fases visíveis são a profase II, metafase II, anáfase II e telófase II (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

Descrevendo resumidamente cada uma das fases da meiose, na primeira fase da profase I, leptóteno, os cromossomas com dois cromatídeos iniciam a condensação. Seguindo-se o estadio de zigóteno, em que há o emparelhamento dos cromossomas homólogos e formação de pontos de contacto entre eles. Na fase seguinte, paquíteno, a partir dos pontos de contacto dá-se o fenómeno de “crossing-over”, em que há troca de material cromossómico entre regiões homólogas. Este é um processo fundamental para a variabilidade genética. No diplóteno inicia-se a separação dos cromossomas homólogos que ficam apenas unidos pelas pontes de quiasma, que correspondem aos locais onde ocorreu o fenómeno de “crossing-over”. A diacinese pouco difere da fase anterior, já que aqui apenas há uma acentuada condensação dos cromossomas (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

A meiose I prossegue assim para a metáfase I, altura em que a membrana nuclear e os nucléolos desaparecem e os cromossomas se colocam no plano equatorial da célula. Diferença fundamental para a mitose, é que nesta fase os centrómeros não se dividem, cada centrómero do par de homólogos fica ligado às fibras do fuso acromático entretanto formado, e na anáfase I migram para pólos opostos. Finalmente a telofase I termina a primeira divisão da meiose, havendo reestruturação das membranas nuclear e celular, que pode ser completa ou não (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

Um pequeno período de pausa surge entre as Meioses I e II, a interfase/intercinese, não havendo aqui alterações na quantidade e qualidade do DNA. Cada célula fica com n cromossomas, ou seja, 23, cada um constituído por dois cromatídeos.

A segunda divisão da meiose, equacional, é um processo semelhante ao previamente descrito para a mitose. Possui as quatro fases já referidas, apenas de realçar a metafase II em que ocorre a dissociação dos cromátídeos irmãos de cada cromossoma, terminando assim por haver a formação de quatro células haplóides, portadoras de 23 cromossomas (Regateiro, 2003)

Resumindo, a partir de células germinais, que contêm $2n$ cromossomas, ou seja, 46 cromossomas, através da meiose vão ser formados os gâmetas, que vão possuir n cromossomas, ou seja, 23. Após a junção do óvulo materno e do espermatozóide paterno, o ovo daí resultante vai assim possuir o seu genoma definitivo com 46 cromossomas (figura 3.4) e adicionalmente o genoma mitocondrial proveniente apenas do lado materno. Este último tem sido associado ao processo de envelhecimento, já que sofre alterações, durante toda a vida do indivíduo (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).



Figura 3.4 – Cariótipo Humano Normal. (Fonte:

<http://agata.ucg.br/formularios/ucg/docentes/bio/rafaelsouto/Ano%202006/Aulas%20Te%C3%B3ricas/a>

[ula11_introducao_citogenetica.ppt](#) 16/01/08)

Os cromossomas são então constituídos por um braço longo (denominado de q) unido a um braço curto (denominado de p) pelo centrómero. Em cada braço há regiões de eucromatina alternada com heterocromatina, dependendo do grau de compactação do DNA no cromossoma. As regiões terminais são denominadas de telómeros (Regateiro, 2003).

A localização do centrómero permite estabelecer uma classificação para os cromossomas. Assim, quando o centrómero se localiza aproximadamente no meio do cromossoma, são denominados de metacêntricos (meta); se o centrómero se localiza entre o meio do cromossoma e uma das extremidades embora ainda relativamente distante desta são submetacêntricos (submeta); e denominam-se acrocêntricos (acro) quando o centrómero se localiza relativamente perto da região terminal do cromossoma (http://agata.ucg.br/formularios/ucg/docentes/bio/rafaelsouto/Ano%202006/Aulas%20Te%C3%B3ricas/aula11_introducao_citogenetica.ppt 16/01/08).

Em 1960 foi estabelecida por Patau a distribuição dos cromossomas por grupos (tabela 3.1) tendo em conta o seu tamanho, posição do centrómero e a presença ou não de satélites (pequenos fragmentos de cromatina em posição distal relativamente à constrição secundária, que se localizam nos braços p de cromossomas acrocêntricos) (Regateiro, 2003).

Tabela 3.1 – Distribuição dos Cromossomas. (Adaptado de Regateiro, 2003 e

http://agata.ucg.br/formularios/ucg/docentes/bio/rafaelsouto/Ano%202006/Aulas%20Te%C3%B3ricas/aula11_introducao_citogenetica.ppt)

Grupo	Características		Nº de Cr	Pares de Cr
	Tamanho	Posição Centrómero		
A	Grandes	Meta Submeta Meta	6	1 2 3
B	Grandes	Submeta	4	5 e 6
C	Médios	Submeta	♀ 16 ♂ 15	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e X
D	Médios	Acro	6	13, 14, e 15
E	Pequenos	Submeta	6	16, 17, e 18
F	Pequenos	Meta	4	19 e 20
G	Pequenos	Acro	♀ 4 ♂ 5	21 22 e Y
Total			46 Cromossomas	

A distribuição dos genes nos cromossomas é determinante para compreender os tipos de transmissão das cromossomopatias. Assim, e a título de exemplo, existe a hereditariedade mendeliana na qual podemos referir as condições hereditárias de difícil identificação. Nestas incluem-se, entre outras, as mutações letais e as *de novo*.

Mutações letais são as que ocorrem *in utero*, possibilitam o nascimento no entanto impedem a reprodução. Nas mutações *de novo*, as alterações não estão presentes nos progenitores, apenas nas gerações subsequentes, possibilitando a reprodução do portador. Se esta situação ocorrer na gametogénese, provavelmente apenas um dos descendentes apresentará o fenótipo correspondente não sendo relevante o risco de recorrência em gestações posteriores. Se a mutação *de novo* ocorrer na embriogénese pode formar-se um mosaicismo gonadal (presença de células oriundas de um mesmo ovo com diferente constituição genética) (Regateiro, 2003).

No entanto, tanto na mitose como na meiose, e apesar de haver mecanismos de regulação e controlo, podem ocorrer diversos erros tanto de natureza numérica como de natureza estrutural. As alterações numéricas são mais frequentes comparativamente com as estruturais, não obstante, as alterações estruturais no seio de uma família são bastante mais graves. Isto traduz-se num maior risco de recorrência de anomalias fenotípicas relevantes, seja por duplicação ou perda de material cromossómico (Regateiro, 2003).

As alterações numéricas têm diversas consequências em função das dimensões do cromossoma atingido ou de se tratar de um autossoma ou heterocromossoma. Estas alterações podem manifestar-se de diversas formas, como anomalias no desenvolvimento embrionário, anomalias ao nível da adesão celular, com consequentes alterações na morfogénese, entre outras (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

Como exemplos de alterações numéricas temos a poliploidia, que consiste numa alteração em que o número de cromossomas é múltiplo de n mas diferente de $2n$, originando triploidias, tetraploidias, entre outros. Estas situações dificilmente se tornam compatíveis com a vida pelo que a letalidade é bastante precoce. Além da poliploidia existe ainda a aneuploidia, situação em o número de cromossomas difere de $2n$ sem ser múltiplo de n . Dependendo da falta ou excesso de cromossomas, assim podemos ter respectivamente monossomias ou trissomias, tetrassomias, etc. Cerca de 50% dos abortamentos espontâneos são causados por aneuploidia (Griffiths *et al*, 2002, Behrman *et al*, 2003 e Regateiro, 2003).

Relativamente às alterações estruturais, estas resultam de quebra ou quebras em determinado cromossoma e consequente rearranjo. Estes rearranjos podem ser equilibrados, em que a alteração não se reflecte em consequências patológicas, ou não-equilibrados, geralmente associados a um fenótipo anormal (Regateiro, 2003).

Para que estas alterações estruturais ocorram é necessário que se dê pelo menos uma quebra cromossómica, que pode ocorrer anteriormente à fase S, e neste caso a alteração está presente em ambos os cromatídeos, ou após a fase S, em que apenas um dos cromatídeos estará alterado. Relativamente ao local, as quebras podem ocorrer a nível do centrómero ou dos braços dos cromossomas, sendo que neste caso as quebras podem ser únicas ou múltiplas (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

Apesar da maioria das alterações poderem conduzir a um tipo de hereditariedade fácil de identificar, determinadas variáveis dificultam a determinação de um carácter ou doença.

Há ainda diversos tipos de alterações estruturais, as deleções, duplicações, inversões e translocações. As deleções são de extrema importância relativamente ao estudo de localização de genes, as inversões são o alvo do caso clínico a descrever posteriormente, e finalmente as translocações são as alterações mais frequentes (Regateiro, 2003), pelo que apenas se vão descrever as três alterações referidas.

As deleções consistem na perda de um fragmento cromossómico, o que dá origem a uma condição de monossomia parcial. Podem ser intersticiais (figura 3.5 – a) e a')), quando ocorrem duas quebras no cromossoma perdendo-se a porção de cromossoma localizado entre as quebras, ou terminais (figura 3.5 – b), c), b') e c')). Este tipo de alteração pode ainda dar origem a cromossomas em anel aquando da perda de ambos os telómeros havendo fusão dos topos (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

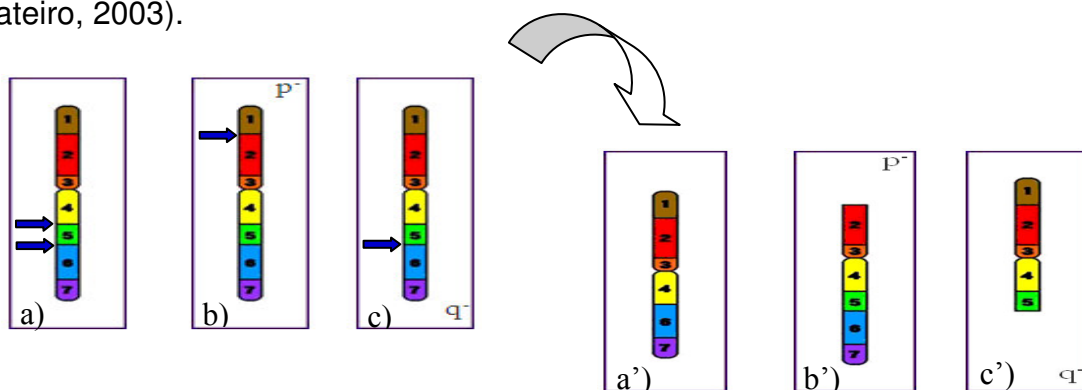


Figura 3.5 – Exemplos de Deleções. (Adaptado de

<http://agata.ucg.br/formularios/ucg/docentes/bio/rafaelsouto/Ano%202006/Aulas%20Te%C3%B3ricas/a>

[ula11_introducao_citogenetica.ppt](#) 16/01/08)

As inversões (figura 3.6) consistem em quebras cromossômicas seguidas de uma rotação de 180° do fragmento localizado entre as quebras o que leva a alteração na ordem dos genes, não havendo assim perda/ganho de material genético. São alterações relativamente frequentes estando estimada a sua frequência em cerca de 1:1000 (Regateiro, 2003).

Estas alterações podem ser, pericêntricas, estando as quebras localizadas em ambos os braços havendo uma alteração na posição do centrômero ou paracêntricas, quando as quebras se localizam apenas num dos braços do cromossoma. No primeiro caso, a inversão causa alteração morfológica bem evidente. No segundo caso a inversão apenas altera a sequência de bandas no segmento, não provocando alterações ao nível da morfologia cromossômica.

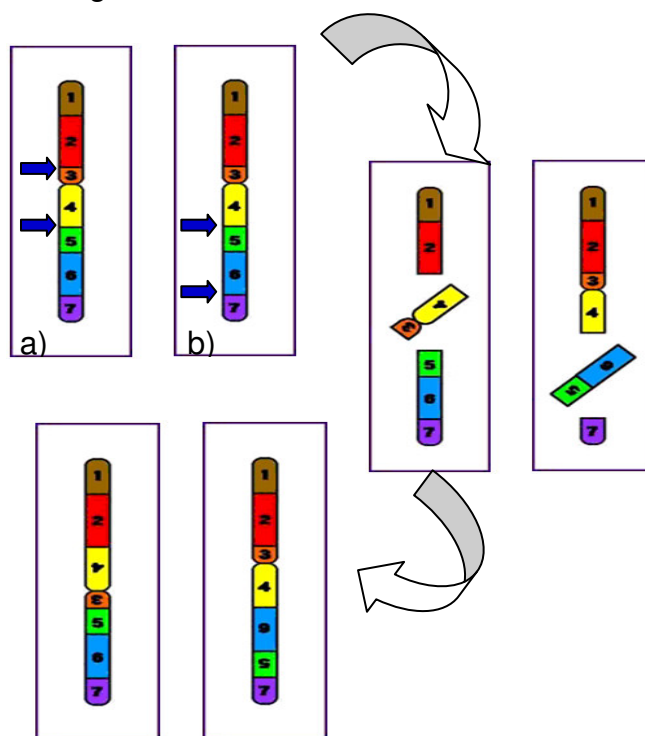


Figura 3.6 – Exemplos de Inversões. a) Pericêntrica; b) Paracêntrica (Adaptado de http://agata.ucg.br/formularios/ucg/docentes/bio/rafaelsouto/Ano%202006/Aulas%20Te%C3%B3ricas/ula11_introducao_citogenetica.ppt 16/01/08)

As translocações consistem na troca/recombinação de partes de cromossomas homólogos que podem ter ou não expressão fenotípica. Há três tipos de translocações: a recíproca, em que há troca de duas porções cromossômicas localizadas em posição distal em relação à quebra que ocorreu nos braços de cromossomas não homólogos, geralmente não há expressão fenotípica da alteração e em fetos viáveis o risco de recorrência é inferior a 20%; as translocações Robertsonianas (figura 3.7) ocorrem em cerca de 1 em 500 indivíduos e em cromossomas acrocêntricos, dão-se no centrômero ou próximo deste perdendo-se os braços curtos e os braços longos fundem-se criando uma nova forma do cromossoma; e finalmente as translocações não recíprocas, em que uma porção de um cromossoma passa para outro sem que haja transferência de fragmentos cromossômicos no sentido inverso, em 50% dos casos a descendência sofre de anomalias (Griffiths *et al*, 2002 e Regateiro, 2003).

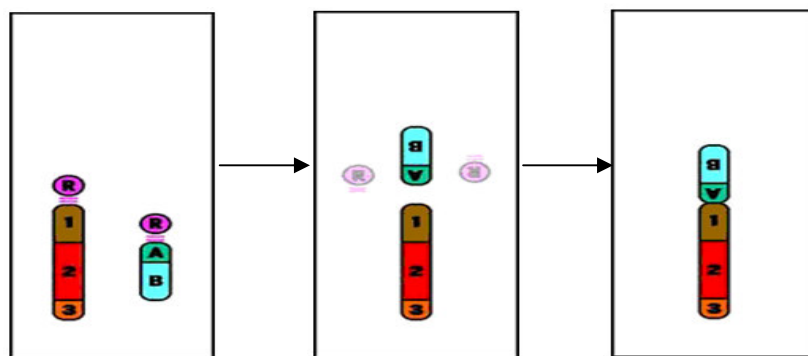


Figura 3.7 – Translocação Robertsoniana. (Adaptado de

<http://agata.ucg.br/formularios/ucg/docentes/bio/rafaelsouto/Ano%202006/Aulas%20Te%C3%B3ricas/a>

[ula11_introducao_citogenetica.ppt](#) 16/01/08)

A investigação genética foi e é indispensável no estudo do genoma e das diferentes alterações que este pode sofrer, como já foi referido. Diversos são também os tipos de estudo que podem ser utilizados na detecção destas mesmas alterações ou na simples análise do genoma.

Clinicamente os testes genéticos podem ser usados como testes de diagnóstico, preditivos, pré-natais, pré-sintomáticos, rastreio de recém-nascidos (RN) e os recentes farmacológicos. Os pré-sintomáticos determinam qual o indivíduo com maior risco de ter determinada doença genética (sem apresentação de sintomas) (Regateiro, 2003).

Os testes farmacológicos estudam o modo como os genes de um indivíduo reage a determinados fármacos com o objectivo de especificar qual o fármaco mais apropriado para aquele indivíduo (Regateiro, 2003).

Os restantes testes têm as suas particularidades e indicações, resumidas na tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Testes genéticos. (Adaptado de www.genome.gov e www.genetest.org)

	Características	Interpretação		Follow-up+aconselhamento genético	
		Resultados Positivos	Resultados negativos	Resultados Positivos	Resultados negativos
Diagnósticos	Confirma diagnóstico em indivíduos com sinais e sintomas de doença genética	Diagnóstico Clínico confirmado	Sintomatologia inexplicada	Acomp. e tratamento médicos	Mais testes e consulta genética
Preditivos	Prevê qual o indivíduo com maior P de ter a doença antes de surgirem os sintomas	P de sintomas ↑	P de apresentação de sintomas está diminuída	A relativo a actividades futuras, Acomp. médico.	Avaliar potencial sentimento de culpa Não há necessidade de vigilância
Portadores	Informações de indivíduos portadores de alterações genicas autossómicas recessivas.	O indivíduo é realmente portador	Elevada P do indivíduo não ser portador. Baixo risco de ter crianças afectadas	Indicação para realização de testes pré-natais e ao companheiro/a	Se indicado testar outros familiares
Pré-Natalis	Realizáveis em grávidas > 35A, AF de DH, e determinação de alterações genéticas comuns.	Diagnóstico específico no feto	Feto sintomático, sintomas inexplicados fazer mais testes; Feto assintomático: probabilidade da doença é pequena	Tratamento e/ou acompanhamento da gravidez ou abortamento	Feto sintomático: mais testes e Acomp. da gravidez; Feto assintomático: não é necessário follow-up
Rastreio de RN	Programa saúde pública que detecte alt. em RN com efeito a longo prazo	P de doença no RN e	Não é esperado que o RN tenha a doença para a qual foi testado	Confirmar teste, se +, acompanhar e tratar.	Não É necessário follow-up.

P – Probabilidade, alt – Alterações, A. – Acompanhamento, Acomp. – Acompanhamento, DH – Doença Hereditária,

↑ - Aumentada

Estes testes podem detectar grandes ou pequenas alterações, como por exemplo a deleção ou adição de um gene ou uma simples alteração numa base azotada de uma cadeia de DNA, respectivamente. Podem ainda detectar extra cópias de genes, genes hiper ou hipoactivos, entre outras alterações (www.genetest.org, 05/04/08). Os testes genéticos são de diferentes tipos como se pode ver nas figuras 3.8, 3.9 e 3.10 e não se resumem aos apresentados.

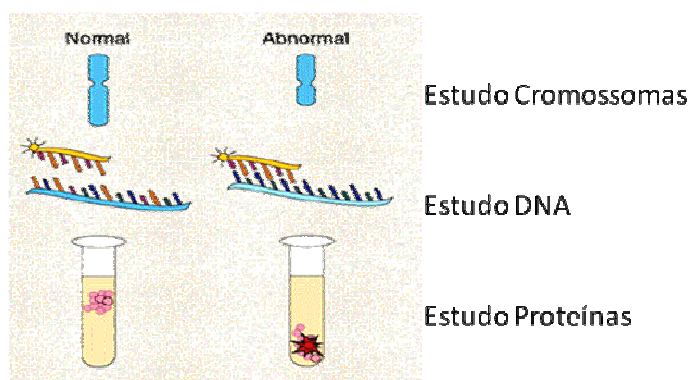


Figura 3.8 – Tipos de Testes Genéticos. (Fonte: www.genome.gov, 05/04/08)

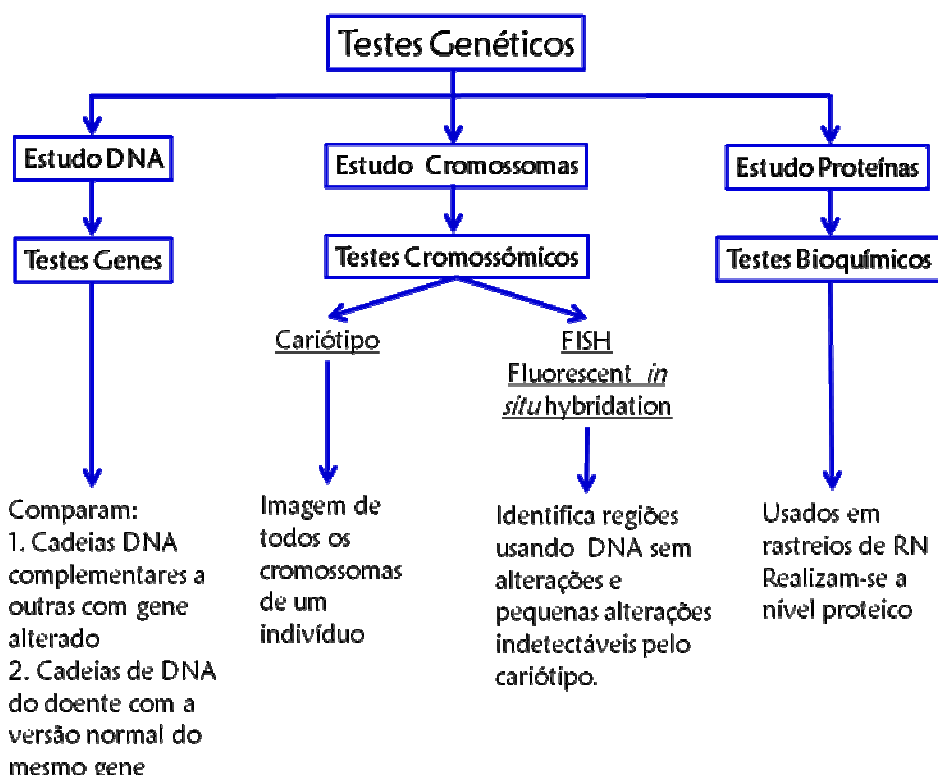


Figura 3.9 – Testes Genéticos. (Adaptado de www.genetest.org 05/04/08)

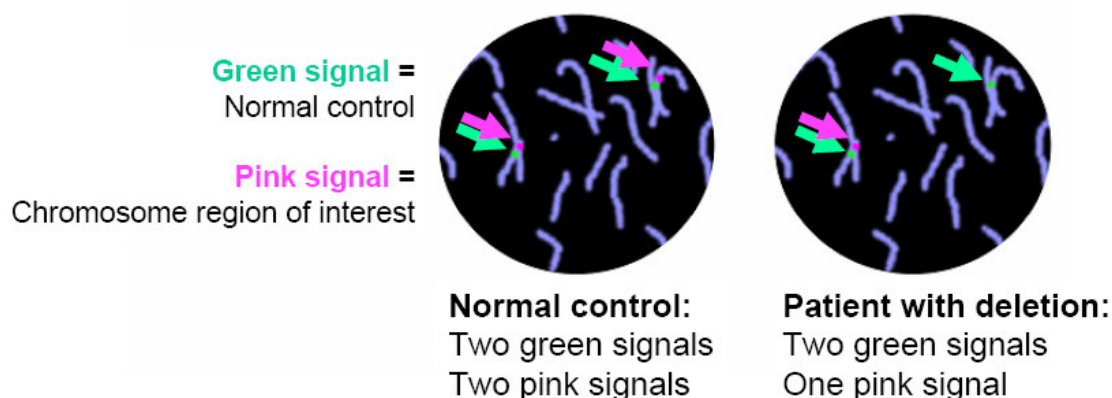


Figura 3.10 – Teste FISH. (Fonte: www.genetest.org 05/04/08)

As anomalias congénitas, alterações estruturais ou funcionais consequentes de perturbações no desenvolvimento *in utero*/parto, podem estar relacionadas com as alterações anteriormente expostas. Estas anomalias, definidas em 1982 pelo grupo de trabalho internacional (citado por Aytés, 2001) podem ser divididas em malformações, disrupções, deformações, displasias, sequências ou associações, podendo ainda ser múltiplas ou únicas.

As malformações resultam de erros precoces no desenvolvimento embrionário, são defeitos morfológicos/estruturais de órgão(s) ou partes do organismo e têm um risco de recorrência bastante significativo. Quanto mais precocemente se der o erro, mais graves e complexas serão as alterações. Os órgãos mais frequentemente afectados são o cérebro, o coração, os rins e vias urinárias, e os membros. As causas são diversas sendo a maioria de etiologia desconhecida (60%) ou multifactorial (20%), atribuindo-se os restantes 20% (tabela 3.3) a condições monogénicas, cromossomopatias, doenças maternas, infecções congénitas e exposição a teratogéneos (Behrman *et al*, 2003 e Regateiro, 2003).

Tabela 3.3 – Causas de Malformações Congénitas Monofactoriais. (Adaptado de Behrman *et al*, 2003)

Monogenic (7.5% of Serious Anomalies)	X-linked hydrocephalus Achondroplasia Ectodermal dysplasia	Apert disease Treacher Collins syndrome
Chromosomal (6% of Serious Anomalies)	Trisomies 21, 18, 13 Deletions 4p-, 5p-, 7q-, 13q-, 18p-, 18q-, 22q- Prader-Willi syndrome (50% have deletion of del15)	XO, XXY
Maternal Infection (2% of Serious Anomalies)	Intrauterine infections (e.g., herpes simplex, CMV, varicella-zoster, rubella, and toxoplasmosis)	
Maternal Illness (3.5% of Serious Anomalies)	Diabetes mellitus Phenylketonuria	Hyperthermia
Uterine Environment (% Unknown)	<i>Deformation</i> Uterine pressure, oligohydramnios: clubfoot, torticollis, congenital hip dislocation, pulmonary hypoplasia, 7th nerve palsy	<i>Disruption</i> Amniotic bands, congenital amputations, gastroschisis, porencephaly, intestinal atresia <i>Twinning</i> Conjoined twins, intestinal atresia, porencephaly
Environmental Agents (% Unknown)	Polychlorinated biphenyls Herbicides	Mercury Alcohol
Medications (% Unknown)	Thalidomide, Diethylstilbestrol, Phenytoin, Warfarin, Cytotoxic drugs, Isotretinoin (vitamin A), d-Penicillamine, Valproic acid	
Unknown Etiologies	<i>Polygenetic</i> Anencephaly / spina bifida Cleft lip / palate Pyloric stenosis Congenital heart disease	<i>Sporadic Syndrome Complexes</i> CHARGE syndrome VATER syndrome Pierre Robin syndrome Prune-belly syndrome
Nutritional	Low folic acid–neural tube defects	

CMV = cytomegalovirus; CHARGE = coloboma, heart defects, atresia choanae, retarded growth, genital anomalies, ear anomalies (deafness); VATER = vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, and radial and renal anomalies.

Tratando-se de uma malformação de origem multifactorial há que ter em conta factores ambientais, de modo a intervir no sentido de afastar os factores de risco ou implementar medidas preventivas; e factores genéticos, apesar da intervenção nesta área ser muito limitada (Jones, 2006).

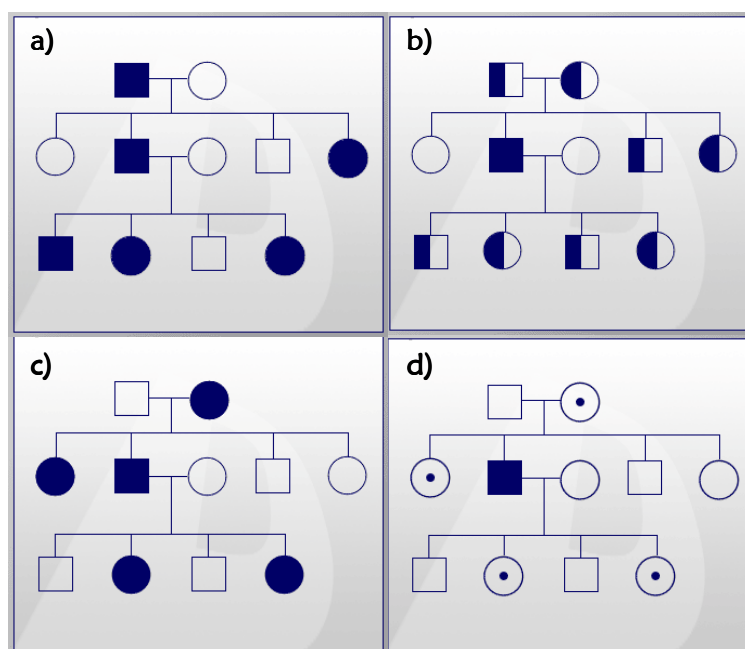
Malformações de origem cromossômica originam habitualmente atraso do desenvolvimento intra-uterino e pós natal, malformações diversas, atraso mental e ainda diversas outras características que surgirão de acordo com o cromossoma afectado (Jones, 2006).

Resumidamente, tendo em conta o objectivo e tema do presente trabalho, as disrupções devem-se à falha num processo de desenvolvimento de origem normal, as deformações não são mais que alterações na forma produzidas por factores mecânicos, as sequências são defeitos em cascata, ou seja, que ocorrem sucessivamente uns após os outros posteriormente a uma anomalia inicial única, as associações são tendências para que um grupo de malformações ocorra num mesmo indivíduo com uma frequência superior à esperada, finalmente as displasias tratam-se de organizações anormais das células em tecidos ou de tecidos em determinada estrutura, podendo ser atingidas todas as regiões corporais (Behrman *et all*, 2003, Jones, 2006 e Regateiro, 2003).

As anomalias congénitas podem ainda ser divididas em anomalias minor, se não tiverem relevância médica ou estética, como a úvula bífida, apêndices pré-auriculares, fossetas labiais ou pregas epicânticas, e em anomalias congénitas major, no caso de terem relevância médica ou estética, e anomalias major que ocorrem em cerca de 3 a 7% das crianças. Quinze por cento dos RN apresenta uma anomalia minor, 1% três ou mais, e desses 90% tem concomitantemente uma anomalia major. (Regateiro, 2003 e Jones, 2006).

Atendendo às diferentes alterações, aos testes para as detectar, e ao consequente acompanhamento/aconselhamento (descrito posteriormente), é fundamental reconhecer os padrões de hereditariedade que vão ser úteis no seguimento do próprio RN, do casal, bem como de outros descendentes e familiares.

As diferentes formas de transmissão são: autossómicas dominante, autossómicas recessiva, relacionadas com o cromossoma X (podem também ser dominantes ou recessivas), multifactoriais, e transmissão atípicas (figura. 3.11).



- a) Padrão autossómico dominante; b) Padrão autossómico recessivo;
c) Padrão ligado ao X dominante; d) Padrão ligado ao X recessivo.

Figura 3.11 – Padrões de herança genética. (Adaptado de

<http://www.icb.ufmg.br/big/genegrad/genetica/genetica/modosheranca.htm> 16/01/08)

As doenças maternas, se não controladas, podem afectar negativamente o desenvolvimento intra-uterino. Para além de doenças metabólicas (como por exemplo

Diabetes Mellitus) também as infecções (desde que o agente etiológico seja teratogénico) durante a gravidez podem causar malformações. Nestes casos é fundamental o acompanhamento correcto e atento da grávida (Regateiro, 2003).

O aconselhamento genético, é fundamental, não só mas também, como se verá, nas situações infracitadas e é definido pela OMS como “a prevenção de genótipos que comportam uma doença e/ou um defeito congénito, mediante a identificação prospectiva e retrospectiva dos acasalamentos que sejam capazes de produzi-los” (Regateiro, 2003).

O ponto de origem do aconselhamento genético é uma condição de presumível natureza hereditária, logo, associada a um possível risco de recorrência. Deste modo é fundamental a elaboração de um diagnóstico seguro, ou pelo menos excluir algumas doenças, efectuar a determinação do curso, prognóstico e formas de tratamento/prevenção da doença, identificar a forma de transmissão hereditária, risco para a descendência ou para si e as opções atendendo a determinado risco de recorrência. Para além disto há ainda a fundamental etapa da comunicação de todos factos ao consulente com o respectivo seguimento e acompanhamento sem descurar o apoio psicológico (Regateiro, 2003)

Sempre que uma etiologia genética seja provável ou evidente ou sempre que seja necessário excluir uma causa hereditária nas situações indicadas na tabela 3.4, o aconselhamento genético está indicado (Regateiro, 2003).

Tabela 3.4 – Indicações para aconselhamento genético. (Adaptado de Regateiro, 2003)

Idade avançada dos progenitores (mãe >35anos, pai >50anos)
Mulheres com doenças que provoquem alterações no desenvolvimento embrionário/fetal
Esterilidade conjugal
Casais consanguíneos
Progenitor com alteração genética
Dois progenitores com a mesma alteração genética
Abortamentos de repetição num casal
Elemento familiar com alterações congénitas graves concomitantes ou não com atraso mental
Antecedentes familiares de doença grave ou anomalias congénitas conhecidas
Diversos elementos na família com determinada doença ou várias formas de doença enquadráveis em condição sindrômica
Exposição ou risco de exposição a agentes teratogéneos
Suporte a tratamentos médicos, cirúrgicos ou dietéticos de doenças genéticas.

O aconselhamento genético pode ocorrer em diferentes momentos atendendo à existência de riscos genéticos. Este pode ser pré-matrimonial, pré-concepcional, pré -implantatório, pré-natal ou pós-natal. Cada um destes momentos tem indicações próprias, de referir que no caso do aconselhamento pós-natal se recorre à citogenética, a FISH e a estudos moleculares de DNA, estando indicados para fetos

ou crianças com múltiplas malformações, atraso no desenvolvimento ou com atraso mental, em casos de fenótipos sugestivos de alterações nos cromossomas sexuais e em familiares de portadores de alterações estruturais cromossómicas (Regateiro, 2003).

Sendo um acto médico, que não se limita a um único acontecimento mas a todo um processo de acompanhamento, no aconselhamento genético o médico deve limitar-se a apresentar factos, sem emitir juízos de valor e criar um clima positivo que contrarie a habitual tendência de apenas se referirem aspectos negativos. Deste modo, e de uma maneira informada, o consulente pode livremente tomar as suas decisões (Regateiro, 2003).

4. Protocolo de Abordagem a Recém-Nascido (RN) com Malformações Congénitas e Respectivo de Estudo Genético

Perante um RN com malformações congénitas é necessário fazer um estudo completo e exaustivo, na tentativa de se obter, sempre que possível, um diagnóstico. Assim na história clínica a realizar é fundamental recolher dados da gravidez, do parto e pós-natal imediato, história familiar (por vezes até à terceira geração), exame objectivo completo e exames complementares de diagnóstico que sejam necessários. É ainda imprescindível elaborar um Heredograma cuidado (ou árvore genealógica) (Aytés, 2001 e Regateiro, 2003).

O *propositus*, o indivíduo central da história clínica, deve ser ouvido, no caso de RN através dos seus pais, com perguntas dirigidas. Deve tentar-se sempre que possível adquirir respostas para chegar à etiopatologia, prognóstico, prevenção e tratamento. No entanto, poderá ser difícil chegar ao diagnóstico, prever o curso natural da doença de modo a antecipar, o desenvolver ou não, da patologia em outros membros da família, e as possíveis soluções/tratamentos para a situação clínica em causa (Aytés, 2001).

Relativamente aos dados a recolher da gravidez há que inquirir sobre a duração da mesma, doenças maternas, nomeadamente infecciosas, principais causadoras de embriopatias (como a varicela, rubéola, citomegalovírus, entre outras) e consequente tratamento; episódios febris, já que a hipertermia se considera um potencial teratogéneo; fármacos potencialmente prejudiciais ao feto (antiepilépticos, antidepressivos, anticoagulantes entre outros); toma de drogas como álcool, tabaco

ou outros estupefacientes; procedimentos invasivos de diagnóstico pré-natal, como amniocentese ou cordocentese; exposição a mutagêneos ou radiações ionizantes; doenças crônicas maternas com potencial de transmissão genética ou possível efeito teratogénico da própria doença, tendo como exemplo a Diabetes Mellitus ou outras endocrinopatias, e a Fenilcetonúria; alterações uterinas potencialmente indutoras de deformações fetais (útero bicornes ou presença de miomas); presença de oligoâmnios, potencial de anomalias renais, ou poliâmnios, potencial de anomalias neuromusculares e digestivas. Importante é também registar a data do aparecimento dos primeiros movimentos fetais (Aytés, 2001 e Regateiro, 2003).

É fundamental ainda conseguir determinar potenciais gravidezes de risco, nomeadamente grávidas com as alterações anteriormente referidas, acrescidas de factores sócio-económicos ou demográficos desfavorecidos.

Através do boletim da grávida é possível ter acesso a este tipo de informações e outras, como os antecedentes maternos e obstétricos, também importantes na elaboração desta secção da história clínica.

Os dados referentes ao trabalho de parto são também de extrema importância: determinar a duração do trabalho de parto (maior duração do trabalho de parto leva a uma maior probabilidade de complicações); a ruptura prolongada de membranas; tipo de parto (eutócico ou distócico); a apresentação fetal, sendo que a apresentação transversa ou pélvica acarreta maior risco de deformidades fetais; o peso e características da placenta; índice de APGAR do RN, que nos dá informação da adaptação ao meio extra uterino; o tipo de RN (de termo, pré ou pós termo);

somatometria e sua relação com a idade gestacional (RN adequado à idade gestacional, grande para a idade gestacional ou leve para a idade gestacional) (Aytés, 2001 e Regateiro, 2003).

No interrogatório relativo aos antecedentes familiares este deve contemplar a idade dos progenitores aquando da concepção (idade materna avançada relaciona-se com algumas trissomias ou não-disjunções, e a idade paterna avançada associa-se a mutações dominantes); data, idade e causa de morte de familiares ; investigação nos familiares de traços que ocorram em associação com a patologia do *propositus* embora estejam ausentes neste; presenças de outros traços hereditários nos familiares que não estejam presentes no *propositus*. É muito importante dar relevância à consanguinidade, abortamentos de repetição em algum membro da família e caracterização deste facto, e pesquisar doenças de transmissão hereditária ainda que estas difiram da apresentada pelo *propositus* (Aytés, 2001, Jones, 2006 e Regateiro 2003).

O médico deve ainda estar atento para eventuais sentimentos de culpabilidade *versus* negação por parte dos pais. Deve também garantir uma recolha de dados com total respeito pela privacidade dos doentes e transmitir confiança aos indivíduos da família para poder adquirir o máximo de informação mesmo a mais íntima e delicada (Jones, 2006 e Regateiro, 2003).

Relativamente aos antecedentes familiares deve fazer-se o heredograma completo (simbologia representada na figura 4.1). Este vai permitir recolher informações relevantes para a situação, especialmente para os parentes de primeiro grau. Deve

ser registado o maior número possível de gerações se bem que a acuidade das informações dadas vá diminuindo à medida que o grau de parentesco se reduz e que se ascende nas gerações. Para ser útil deve representar o máximo possível de familiares, deve ser claro e conciso e deve utilizar a simbologia comumente usada na elaboração dos mesmos. O heredograma poderá ser feito pelo médico de família que sempre que possível deverá intercruciar informações de modo a tornar o heredograma o mais fidedigno possível (Regateiro, 2003). As indicações para a realização do heredograma estão descritas na tabela 4.1.

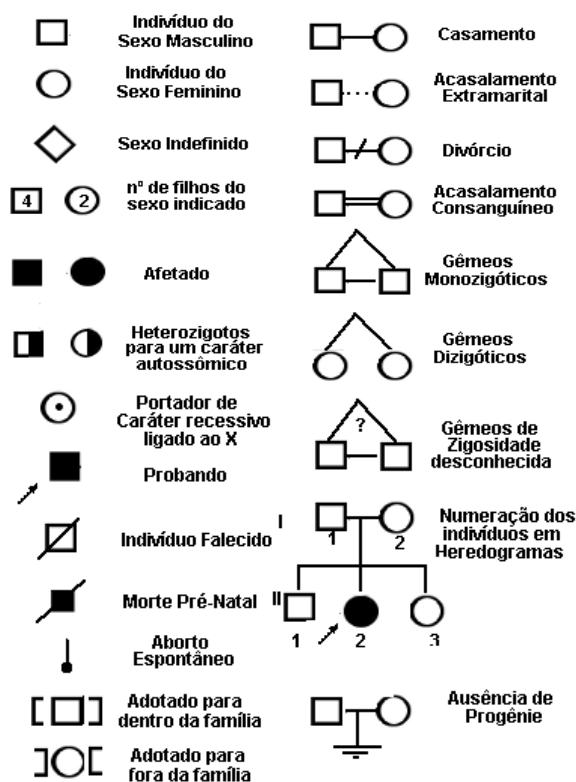


Figura 4.1 – Simbologia Heredograma

(Fonte: <http://www.virtual.epm.br/cursos/genetica/htm/heredo.htm> 27/03/08))

Tabela 4.1 – Indicações para realização de heredograma.

(Adaptado de Regateiro, 2003)

Apoio ao aconselhamento genético
<i>Propositus</i> com alterações fenotípicas presentes em antepassados
Fenótipo do <i>propositus</i> compatível com alteração cromossómica/genómica herdada de um dos progenitores ainda que não presente neste.
Suspeita de familiar com doença transmissível hereditariamente
Alterações fenotípicas em descendentes de indivíduos consanguíneos

Ainda relativamente ao Heredograma, podem obter-se diversas informações, tais como: analisar a distribuição familiar de determinado fenótipo e respectiva transmissão; determinar os membros da família afectados e calcular o risco de recorrência para outros familiares de modo a poder também seguir estes indivíduos; relacionar as características do *propositus* com possível ocorrência de consanguinidade; avançar para a localização e identificação dos genes (Regateiro, 2003).

Na prossecução da recolha da história clínica segue-se a abordagem inicial do *propositus*. Esta começa na sala de parto com a avaliação de sinais de alarme e pesquisa de malformações graves e potencialmente letais se não diagnosticadas precocemente. Dentro deste grupo de malformações inclui-se a hérnia diafragmática, atresia esofágica, dextrocardia, oclusão/suboclusão, coarctação da aorta, imperfuração anal, anomalias no tubo neural e/ou cordão umbilical, atresia das coanas e determinação do sexo. Ainda dentro da sala de partos recolhem-se os dados biométricos como o peso, altura e perímetro cefálico (figura 4.2) muito

importantes e muitas vezes relacionados com cromossomopatias em RN com atraso do crescimento intra-uterino (Jones, 2006 e Regateiro, 2003).

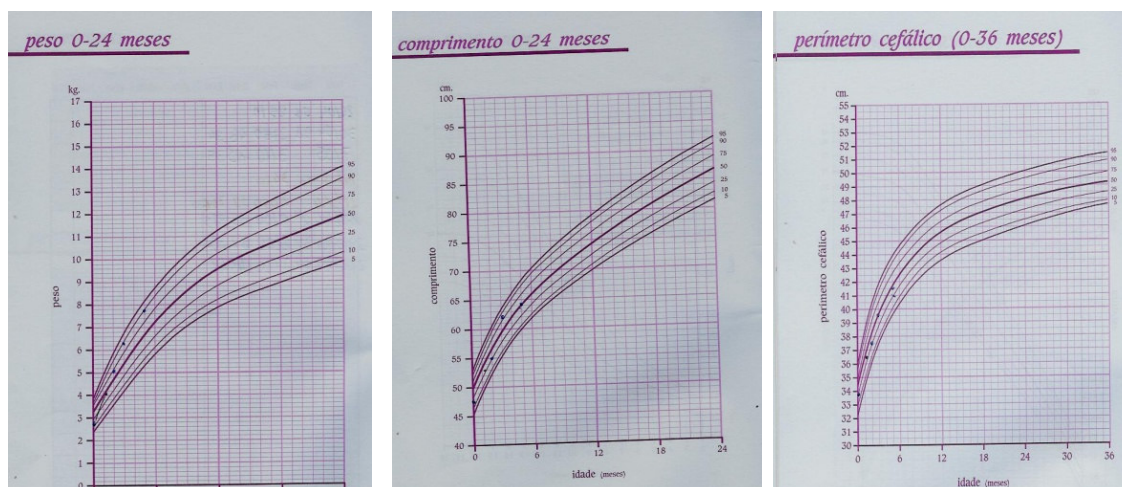


Figura 4.2 – Tabelas de Percentis. (Adaptado de Circular Normativa nº 05/DSMIA, 21/02/06 da DGS)

Posteriormente há que fazer o exame completo ao RN, este deve ser sistematizado. A relação entre o peso e a idade gestacional do RN permite determinar o tipo de RN: leve para a idade gestacional (LIG); grande para a idade gestacional (GIG); ou adequado à idade gestacional (AIG), o que vai permitir ao médico tirar elações sobre dados da gravidez aos quais poderá não ter tido acesso ou não tenham sido detectados (Regateiro, 2003). A título de exemplo, um RN simetricamente LIG revela que o processo se iniciou precocemente na gestação devido, por exemplo, ao consumo materno de tabaco ou álcool, características genéticas, infecções ou doenças maternas. Já no caso de um RN GIG, há um maior risco de asfixia perinatal ou hipoglicémia, sendo a Diabetes Mellitus/Gravídica um potencial factor etiológico (Jones, 2006).

Seguidamente deve fazer-se a observação da pele e fanêras, não esquecendo a sua pigmentação e cheiros característicos. Seguindo uma abordagem sistemática inicia-se a avaliação no sentido cefalo-caudal. Na avaliação da cabeça, fácies e pescoço, de realçar o perímetro cefálico e fontanelas; no tórax e aparelho cardiorespiratório atender à sua configuração, tipo de respiração e sinais de dificuldade respiratória, choque de ponta, auscultação cardíaca, pulsos periféricos; no dorso é importante a exclusão de mielomeningocelos; o exame abdominal, deve incluir a observação da região anal, sacro-coccígea e inguinal, pesquisa de possíveis hérnias e aparelho genito-urinário; na observação das extremidades e aparelho locomotor, deve-se excluir a luxação congénita da anca, atender às assimetrias e deformações; finalmente, não deve ser esquecido o exame neurológico (Fuloria & Kreiter, 2002).

Segundo Aytés, 2001, há que valorizar particularmente as regiões cranioencefálica, extremidades e genitais externos, os dados biométricos e o exame do fundo do olho sempre que haja ou se suspeite de malformações do sistema nervoso central. Devem ainda ser feitos, sempre que possível, registos fotográficos e em vídeo nas diversas idades para que possa fazer-se uma avaliação da evolução.

É necessário dar especial atenção no exame objectivo quando se verifique uma malformação, nesta situação devem procurar-se outras malformações associadas, sendo que é necessário que o médico que observa a criança esteja desperto para tal (Jones, 2006).

Nas síndromes de malformações múltiplas, ocorrem uma ou mais anomalias no desenvolvimento de um ou mais sistemas, sendo todas estas atribuíveis a uma

mesma causa, causa esta que pode ser devida a alterações genéticas, cromossômicas ou teratogêneos (Jones, 2006).

Nestas situações importa atender a determinados princípios: a não-especificidade de malformações isoladas torna, regra geral, impossível fazer um diagnóstico baseado em apenas uma malformação. Também a ter em conta é o conceito de variabilidade na expressão, em que um determinado fenótipo poder ser provocado por alterações diferentes, sendo o inverso também possível. Finalmente, a heterogeneidade, onde diferentes fenótipos resultam de uma mesma alteração (Jones, 2006).

Nesta etapa há que colocar as primeiras hipóteses de diagnóstico, complementando-as com o pedido de exames complementares de diagnóstico (ECD), atendendo às particularidades dos mesmos e tendo em conta a sua utilidade dentro de cada caso e nunca os realizando como exames de rotina (Regateiro, 2003).

Na tabela 4.2 pode-se observar quais os ECD a realizar de acordo com o tipo de patologia genética.

Tabela 4.2 – ECD para diferentes patologias genéticas. (Adaptado de Gómez, 2001)

Tipo de Patologia	Testes Diagnósticos
Alterações Cromossômicas	Cariótipo
Monogénica	Análises Bioquímicas Estudos moleculares - DNA
Multifactorial	Análises Bioquímicas Estudos moleculares – DNA Outras investigações. - Radiologia, neuroimagem - Estudos funcionais
Mitocondrial	Estudos Enzimáticos Estudos moleculares – DNA
Genética de Células Somáticas	Histopatologia Estudos moleculares – DNA Cariótipo

Segundo Gómez, 2001 e Regateiro, 2003, o estudo do cariótipo implica situações específicas que devem estar presentes para se realizar este teste. Dividindo estas diferentes situações por diversos períodos vamos ter assim:

Período Pré-Natal

Idade superior a 35anos, Ansiedade materna, Rastreo triplo alterado, Oligoâmnios e poliâmnios, Atraso de crescimento intra-uterino (ACIU), Artéria umbilical única, suspeita ecográfica de cromossomopatia, antecedentes de cromossomopatia de um dos progenitores.

Período Neonatal

Malformações major isoladas, Três ou mais malformações minor, RN com traços

dismórficos, RN com genitais ambíguos, Parto com feto morto de causa inexplicável, Morte neonatal de causa inexplicada.

Período Lactante

Crianças com dificuldades de aprendizagem, com traços dismórficos ou com atraso psicomotor.

Período Pré-escolar/Escolar

Perturbações do crescimento, Atraso psicomotor, Traços dismórficos e Alterações de comportamento.

Período da Adolescência

Ginecomastia, Perturbação no desenvolvimento puberal, Amenorreia primária ou secundária, Atraso mental, Estigmas dismórficos.

Período Adulto

Progenitores de crianças com alterações cromossômicas estruturais, Abortos de repetição, Infertilidade inexplicada, Estigmas dismórficos, Diagnóstico pré-natal.

Em todas as idades

Processos malignos e controlo de transplantes medulares.

Os estudos de genética molecular também têm, segundo Gómez, 2001, indicações específicas, a saber, doentes com patologia monogénica conhecida ou suspeitada, estudos em famílias com membros com alterações monogénicas conhecidas, tecidos tumorais, morte neonatal com suspeita de alterações metabólicas, algumas patologias multifactoriais, doença mitocondrial suspeitada ou conhecida.

Para além dos estudos já referidos, existem ainda os exames imagiológicos, nomeadamente a ecografia que tem especial interesse já que é inócua para o RN. Segundo Aytés, 2001, perante um RN com malformações diversas, deve fazer-se sempre uma ecografia renal, pela frequência de alterações, uma ecografia cerebral, pela importância prognóstica que acarreta, e ainda uma ecografia cardíaca, mesmo em casos de ausência de evidências de patologia cardíaca.

Completando as etapas referidas, e mesmo que a causa da alteração permaneça desconhecida, se se tiver por base os diversos tipos de anomalias congénitas (tabela 4.3), é possível orientar o diagnóstico de uma forma mais exacta e determinar em que período da gravidez ocorreu a alteração (Aytés, 2001 e Regateiro, 2003). Assim, é possível fornecer informações mais precisas aos progenitores.

Tabela 4.3 – Características das diversas alterações congénitas.

(Adaptado de Aytés, 2001)

Tipo de Alteração	Característica
Malformativa	1. Geralmente de origem genética/causa isolada 2. Ocorre no período embrionário 3. Elevado risco de recorrência (1-25% ou mais elevado)
Displásica	1. Geralmente de origem genética 2. Ocorre no período embrionário 3. Risco de recorrência de 25% ou muito baixo caso a mutação seja recente.
Disruptiva	1. Ocorre no período embrionário/fetal 2. Risco de recorrência baixo 3. Procurar causas ambientais
Deformativa	1. Ocorre no período fetal 2. Baixo risco se tiver origem extrínseca 3. Risco de recorrência elevado se tiver origem extrínseca.
Sequencial	1. Ocorre precocemente na morfogénese 2. Defeito primário causa múltiplos outros de forma sequencial 3. Há que diferenciar de síndromes de malformações múltiplas

As alterações congénitas podem ser únicas ou múltiplas (tabela 4.4).

Tabela 4.4 – Malformações: Fisiopatologia e Momento em que Ocorrem.

(Adaptado de Behrman *et al*, 2003)

Tissue	Malformation	Defect in	CB	Comment
CNS	Anencephaly	Closure of anterior neural tube	26 days	Subsequent degeneration of forebrain
	Meningomyelocele	Closure in a portion of the posterior neural tube	28 days	80% lumbosacral
Face	Cleft lip	Closure of lip	36 days	42% associated with cleft palate
	Cleft maxillary palate	Fusion of maxillary palatal shelves	10 wk	
	Branchial sinus and/or cyst	Resolution of branchial cleft	8 wk	Preauricular and along the line anterior to the scm muscle
Gut	Esophageal atresia plus tracheoesophageal fistula	Lateral septation of foregut into trachea and foregut	30 days	
	Rectal atresia with fistula	Lateral septation of cloaca into rectum and urogenital sinus	6 wk	
	Duodenal atresia	Recanalization of duodenum	7–8 wk	
	Malrotation of gut	Rotation of intestinal loop so that cecum lies to the right	10 wk	Associated incomplete or aberrant mesenteric attachments
	Omphalocele	Return of midgut from yolk sac to abdomen	10 wk	
	Meckel diverticulum	Obliteration of vitelline duct	10 wk	May contain gastric or pancreatic tissue
	Diaphragmatic hernia	Closure of pleuroperitoneal canal	6 wk	
	GUS Exstrophy of bladder	Migration of infraumbilical mesenchyme	30 days	Associated müllerian and wolffian duct defects
	Bicornuate uterus	Fusion of lower portion of müllerian ducts	10 wk	
	Hypospadias	Fusion of urethral folds (labia minora)	12 wk	
Heart	Cryptorchidism	Descent of testicle into scrotum	7–9 mo	
	Transposition of great vessels	Directional development of bulbus cordis septum	34 days	
	Ventricular septal defect	Closure of ventricular septum	6 wk	
	Patent ductus arteriosus	Closure of ductus arteriosus	9–10 mo	
Limb	Aplasia of radius	Genesis of radial bone	38 days	Often accompanied by other defects of radial side of distal end of limb
	Severe syndactyly	Separation of digital rays	6 wk	
C	Cyclopia, holoprosencephaly	Prechordal mesoderm development	23 days	Secondary defects of midface and forebrain

CB = Causes Before, CNS = Central Nervous System, scm = sternocleidomastoid, GUS = Genitourinary system, C = Complex

A terapia genética é um procedimento médico que envolve a manipulação genética e é utilizada para prevenir, inibir ou reverter processos genéticos patológicos introduzindo-se ácidos nucleicos em células somáticas. Inicialmente usada apenas em doenças monogénicas, actualmente também é utilizada em distúrbios adquiridos e hereditários de outra ordem. (Behrman *et al*, 2003 e Nardi *et al*, 2002)

Diversos estudos, em adultos, estão em desenvolvimento, na esperança de se poder actuar mais ao nível preventivo do que terapêutico (tabela 4.5). Excepções a esta situação são os casos das doenças fatais nomeadamente em crianças nas quais não há alternativas terapêuticas. Apesar de ser uma técnica ainda experimental para a maioria das doenças, a terapia genética está a ser desenvolvida, com base em protocolos clínicos para diferentes tipos de doenças. *“O desenvolvimento de métodos seguros e eficientes de transferência gênica para células humanas é um dos pontos mais importantes na terapia gênica”* (Nardi *et al*, 2002). A terapia genética é assim uma área com enorme potencial no universo da investigação médica. (Nardi *et al*, 2002).

Tabela 4.5 – Doenças potencialmente tratáveis com terapia genética.

(Adaptado de Behrman *et al*, 2003)

Single Gene Defects	Genes Involved	Target Organs/Tissues
SCID	Several	T cells
α_1 - Antitrypsin deficiency	α_1 – Antitrypsin	Lungs (emphysema), liver (cirrhosis)
Cystic fibrosis	Cystic fibrosis transmembrane regulator	Lungs, pancreas
Hemophilia A and B	Factors VIII and IX	Blood clotting
Gaucher disease	Acid β glucosidase, glucocerebrosidase	Macrophages; liver, spleen, lungs
β – Hemoglobinopathies	β – Globin	Blood formed elements
Familiar hipercolestetolemia	LDL receptor	Liver; vascular endothelial; smooth muscle cells
Phenylketonuria	Phenylalanine hydroxylase	Liver

SCID = Severe Combined Immunodeficiency

Diversas têm sido as abordagens utilizadas pelos cientistas, nomeadamente a substituição do gene mutado por uma cópia do mesmo gene sem alterações, a inactivação de genes mutados ou que não estão em actividade normal ou através da introdução de um novo gene para combater a doença

(<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy/genetherapy> 09/05/08).

Resumidamente os métodos aplicados consistem na administração de vectores portadores dos genes pretendidos. Estes vectores podem ser virais ou não virais. Os vectores virais são mais eficientes (por exemplo, o retrovirus do rato Molobey), obviamente não patogéneos, que são depositados em tecidos específicos. O facto de se lidar com a manipulação de genes coloca questões de segurança em relação ao potencial imunogénico dos vírus em questão e ainda a falta de mecanismos exactos de regulação na célula alvo, o que atrasa o desenvolvimento desta ferramenta

terapêutica. Concomitantemente há que ter em conta a potencial resposta imunitária que poderá interferir com uma segunda aplicação do vírus pelo que a readministração do vector deverá ser feita com um diferente serótipo viral (Behrman *et all*, 2003).

Os vectores não virais consistem em complexos de DNA com lípidos, hidratos de carbono, proteínas e/ou químicos sintéticos, para facilitar a difusão ou aumentar a estabilidade do vector. É preferível o uso destes vectores já que estes eliminam o risco de contaminação viral e são produzidos em condições mais controladas; no entanto a taxa de transferência de genes é menor comparativamente com os vectores virais (Behrman *et all*, 2003).

A Terapia Genética acarreta riscos previsíveis (como toxicidade, inflamação ou tumores) e outros não, é uma técnica muito promissora e apesar dos esforços para o desenvolvimento desta, a terapia genética está apenas a dar os primeiros passos. Existe já actualmente uma terapêutica comprovadamente eficaz no tratamento de doentes com SCID – X1 (X-Linked Severe Combined Immunodeficiency). (Behrman *et all*, 2003 e Gaspar *et all*, 2004)

Sendo uma área complexa é necessário a plena “Interaç(ões)ões entre áreas multidisciplinares como a biologia molecular, biologia celular, imunologia, fisiologia e genética clínica, serão de extrema importância para uma melhor compreensão dos processos relacionados à terapia gênica” (Nardi *et all*, 2002).

No entanto, e devido provavelmente ao facto de estarem apenas a ser dados os primeiros passos, há uma problemática a diversos níveis em torno desta terapêutica. O facto de os métodos utilizados serem ainda pouco eficientes e os benefícios alcançados pouco animadores, o elevado potencial da terapia genética faz com que os estudos e investigações continuem. Para além disto, a terapia genética levanta discórdia a nível ético e filosófico estando indefinidas questões relacionadas com os limites que a terapêutica genética pode atingir (Nardi *et all*, 2002).

5. Anomalias Mais Frequentes do Cromossoma 16

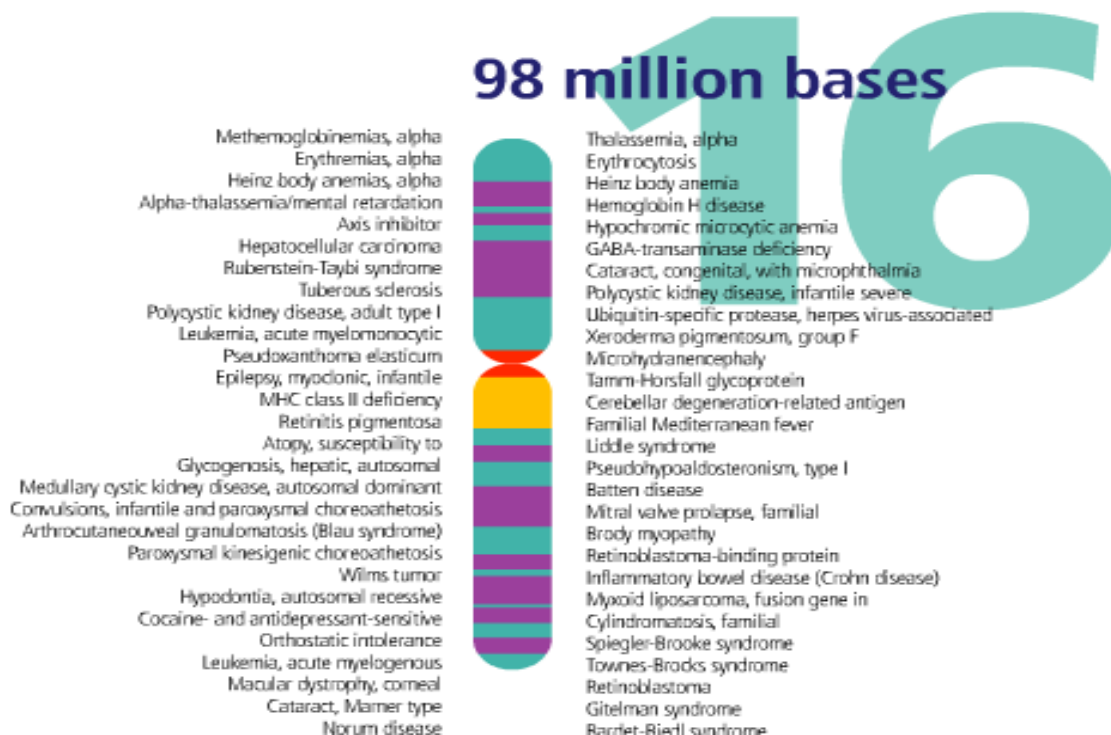


Figura 5.1 – Cromossoma 16. Magenta e verde: regiões de bandas claras e escuras visíveis ao microscópio óptico; vermelho: centrômero; amarelo: heterocromatina. (Adaptado: http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/chromo16.shtml 09/05/08)

O cromossoma 16 representa cerca de 3% do total de DNA celular e contém entre 850 e 1200 genes (<http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=16> 09/05/08). Este cromossoma inclui, entre outros (ver tabela 5.1), genes para a metalotioneína, uma proteína de baixo peso molecular envolvida na regulação e desintoxicação de metais pesados e eventualmente em processos de resistência tumoral, e para a caderina (<http://www.jgi.doe.gov/science/highlights/martin0405.html> 09/05/08). Estes genes encontram-se em diferentes loci (figura 5.2).

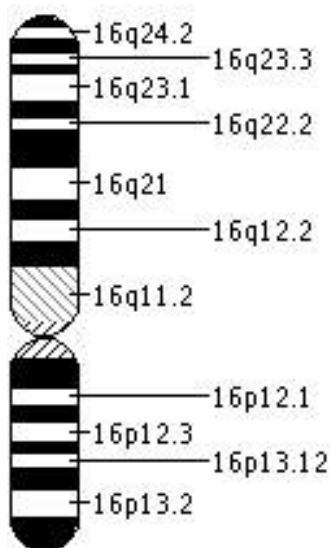


Figura 5.2 – Cromossoma 16 – Locus (Fonte: <http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=16> 09/05/08)

Tabela 5.1 – Genes Cromossoma 16.

(Adaptado de <http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=16/show/Genes> 09/05/08)

Gene	Proteína
ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6
CDH1	Caderina 1, tipo 1, caderina E
CREBBP	Proteína de ligação CREB (síndrome Rubinstein-Taybi)
FOXC2	<i>Forkhead</i> box C2 (MFH – 1, <i>Forkhead</i> mesenquial 1)
GAN	Neuropatia de células gigantes axonais
LITAF	Factor TNF lipopolissacarídeo – induzido
MC1R	Receptor 1 melanocortina (receptor hormona estimuladora melanócito alfa)
MEFV	Febre Mediterrânea
MLYCD	Malonyl-CoA descarboxilase
NOD2	Domínio de oligomerização de ligação de nucleótido
PALB2	Localizador de BRCA2
PKD1	Doença poliquística renal (autossômica dominante)
SPG7	Paraplegia espástica
TAT	Tirosina aminotransferase
TSC2	Esclerose tuberosa 2

Conforme exposto anteriormente, são diversas as alterações que podem ocorrer a nível cromossómico. As alterações podem ser de origem numérica ou estrutural. Dentro do primeiro grupo temos a trissomia 16 completa, patologia não compatível com a vida, responsável pela alteração cromossómica maior causadora de abortamentos (cerca de 100.000 abortamentos anuais nos EUA) (<http://www.trisomy16.org/> 29/04/2008).

O mosaïcismo-trissomia do cromossoma 16 é uma alteração cromossómica extremamente rara na qual está presente, em algumas células, uma cópia extra do cromossoma 16. Não sendo previsível que órgão irá afectar esta alteração, que geralmente se encontra confinada a um tipo de tecido, por exemplo, pele ou pulmões. Quando detectada nas vilosidades coriónicas num feto com desenvolvimento normal, trata-se praticamente sempre de um mosaïcismo. No entanto, apesar de poder ser observado o mosaïcismo na amniocentese, esta patologia pode não ser comprovada no RN. No caso de o diagnóstico ser pré-natal o risco de hipertensão materna torna-se mais elevado

(<http://www.medgen.ubc.ca/robinsonlab/mosaic/specific/trisomy16.htm> 30/04/08).

As características mais comuns desta patologia são ACIU, anomalias cardíacas congénitas, características faciais incomuns, patologia respiratória, alterações

musculoesqueléticas e hipospádia em cerca de 7,5% dos casos (<http://rarediseases.about.com/od/chrosomedisorders/a/082104.htm> 29/04/08).

Na dissomia uniparental do cromossoma 16, os cromossomas são aparentemente normais, no entanto estes derivam de apenas um dos progenitores, e está associada ao mosaicismo-trissomia do cromossoma 16. Desta situação deriva o facto de não ser possível a determinação dos efeitos decorrentes da dissomia uniparental (<http://www.medgen.ubc.ca/robinsonlab/mosaic/specific/trisomy16.htm> 30/04/08).

Relativamente às alterações estruturais temos as cromossomopatias associadas ao braço longo e ao braço curto do cromossoma. A deleção do braço curto do cromossoma 16, 16p-, é uma alteração extremamente rara que geralmente se encontra associada à síndrome de Rubinstein-Taybi (<http://rarediseases.about.com/od/chrosomedisorders/a/082104.htm> 29/04/08). Esta patologia caracteriza-se por microcefalia, fronte olímpica e fontanela anterior ampla, posição antimongolóide das fendas palpebrais, epicantus, nariz adunco e com raiz larga, estrabismo, sobrancelhas espessas, orelhas com implantação baixa, palato em ogiva, discreto retrognatismo, polegares engrossados, podendo ser observadas falanges com desvio radial na articulação interfalângica, às vezes clinodactilia, polidactilia, superposição dos dedos dos pés ou criptorquidia (figura 5.3) (Matos, 2005). Também Lacombe *et al*, 1992, reportou um caso de uma lactente de dois

meses com síndrome de Rubinstein-Taybi associado a uma inversão pericêntrica de novo do cromossoma 16: 46,XX, inv(16)(p13.3;q13).



Figura 5.3 – Fácies característica de criança com síndrome Rubinstein-Taybi.

(Fonte: Matos, 2005)

Perante uma duplicação de parte do cromossoma, 16p+, poderão estar presentes as seguintes características: restrição do crescimento intra-uterino e após o parto, cabeça arredondada, pestanas e sobrancelhas escassas, face redonda e achatada, mandíbula pequena e maxilar superior proeminente, orelhas com baixa implantação e com deformidades, alterações nos polegares e atraso mental severo (<http://rarediseases.about.com/od/chrosomedisorders/a/082104.htm> 29/04/08).

As alterações do braço longo podem, à semelhança das que ocorrem no braço curto, ser deleções ou duplicações. Assim, no caso de 16q- as crianças manifestam alterações no crescimento e desenvolvimento, na face, cabeça, órgãos internos e sistema musculo-esquelético. As duplicações, 16q+, originam também atraso no crescimento, atraso mental, cabeça assimétrica e alterações a nível genitourinário e das articulações (<http://rarediseases.about.com/od/chrosomedisorders/a/082104.htm>

29/04/08). Sousa *et al*, 2004, descreve um caso de trissomia parcial 16q como uma alteração rara e com uma limitada sobrevivência pós-natal, com características compatíveis com outros casos já descritos sugerindo a adição de megalocornea, hipoplasia bilateral ligeira do lobo occipital e agenesia parcial do corpo caloso. Foi ainda descrito um caso por Chen *et al*, 2004, de uma trissomia parcial *de novo*, (16q22.1 → qter), em associação com uma monossomia parcial do braço longo do cromossoma 20, (20q13.3 → qter) que é acompanhado das seguintes características: atraso do crescimento intra-uterino, dolicocefalia, hipotonia, fenda palatina, defeitos cardíacos congénitos, quisto subependimal e hipospádia.

Algumas translocações que ocorrem no referido cromossoma interrompem a região que contém o gene CREBBP. Este gene é responsável pela produção de uma proteína associada à regulação do crescimento e divisão celulares, o que previne o desenvolvimento de cancro. A translocação cromossoma 8 – cromossoma 16, presente na leucemia mielóide aguda, e a translocação cromossoma 11 – cromossoma 16 em indivíduos que fizeram quimioterapia, associada também à leucemia mielóide aguda e ainda à síndrome mielodisplásica (Chen *et al*, 2004).

A inversão do cromossoma 16, inv(16), (figura 5.4) é relativamente infrequente e apresenta uma maior probabilidade de ultrapassar anomalias com pior prognóstico do que outras cromossomopatias. Apesar de poder estar associada a outras anomalias, a inv(16) é raramente associada a cariótipos complexos (Chen *et al*, 2004).

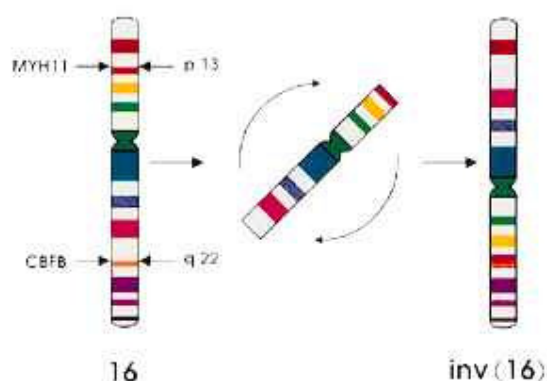


Figura 5.4 – Inversão Cromossoma 16.

(Fonte: <http://corebindingfactor.wordpress.com/leukemia-many-cancers-under-one-name/differences-between-types-of-cbf-amls/> 30/04/08)

Por exemplo, a quimioterapia da leucemia mielóide aguda, no caso de inv(16), comparativamente à que ocorre na translocação 8;12 (t(8;21)), é consideravelmente mais eficaz e menos resistente à quimioterapia do que a t(8;21). A resistência à quimioterapia desenvolve-se muito rapidamente nas leucemias e é uma das principais causas de falta de eficácia do tratamento. Relativamente ao caso da inv(16) há algumas hipóteses ainda não consensuais, a saber, ou a leucemia é muito sensível à quimioterapia e menos resistente à mesma, ou não desenvolve resistência de todo e não é tão eficaz como se possa pensar, ou ainda é tão eficaz que o facto de criar resistência não impede que haja uma boa resposta ao tratamento (<http://corebindingfactor.wordpress.com/leukemia-many-cancers-under-one-name/differences-between-types-of-cbf-amls/> 03/04/08).

No caso clínico que se irá apresentar, a RN apresenta diversas dismorfias decorrentes da inversão do cromossoma 16, a saber: hirsutismo, presença de pêlos terminais em indivíduos do sexo feminino, em áreas anatómicas tipicamente de distribuição masculina, como a zona superior dos lábios, mento, em torno dos mamilos, ao longo da linha alba do abdómen inferior (Behrman *et all*, 2003); implantação baixa do cabelo na fronte; nariz em sela com narinas antevertidas; sobre-enrolamento dos pavilhões auriculares; hipertelorismo, excessiva separação dos olhos ou distância interorbitária superior ao normal que pode corresponder a uma variante morfogénica, a uma deformidade primária ou a um fenómeno secundário associado a anomalias no desenvolvimento (pode associar-se ao estrabismo, exotropia, atrofia óptica ou ainda a displasias esqueléticas (Behrman *et all*, 2003); hipoplasia do terço médio da face; micrognatia, que pode estar associada a displasias ósseas (Behrman *et all*, 2003); ACIU, muito frequente em alterações cromossómicas e pode ser explicado pela diminuição do potencial de crescimento intrínseco (Kurjak, 1998).

As características descritas são apenas algumas das que podem ser encontradas no vasto leque de alterações do cromossoma 16. Há ainda diversas outras possibilidades de alterações que podem ocorrer e originar semelhantes características ou alterações semelhantes que originam fenótipos diferentes.

7. Caso Clínico Concreto

Para a obtenção desta história clínica foi obtido o consentimento informado da mãe do *propositus* e aprovação do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira, após parecer favorável da Comissão de Ética deste mesmo centro hospitalar (ver anexo 3).

Identificação

C. A. G.

Data de Nascimento: 23/11/2006

Sexo: Feminino

Raça: Caucasiana

Naturalidade: Leiria

Residência: Aranhas – Penamacor

Filiação

Pai

Idade: 32 Profissão: Empresário

Habilitações Literárias: 12º ano

Mãe

Idade: 32 Profissão: Auxiliar de serviços gerais

Habilitações Literárias: 6ºano

Grupo Sanguíneo: A⁺



Médico Responsável: Dr. Ricardo Costa

Informante: Mãe (grau de confiança 75%)

Pré e Peri-Natais:

Gravidez de 34 semanas de idade gestacional, por ACIU, não planeada e vigiada. Serologias negativas. Mãe nega hábitos alcoólicos, tabágicos ou de estupefacientes antes e durante a gravidez. Apenas tomou cálcio e ferro por prescrição médica.

Ecografia do 1º trimestre sem alterações; ecografias do 2º e 3º trimestres revelaram ACIU, mais acentuado no 3º Trimestre. Serologias negativas.

Parto por cesariana (administração de anestesia epidural), no Hospital de Leiria, com Índice de APGAR 5/6/10. Transferida via INEM para Hospital Pediátrico de Coimbra por necessidade de suporte ventilatório e instabilidade hemodinâmica. Reanimada por paragem cardiorespiratória. Fez ainda uma transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos à nascença.

História da Doença Actual:

Recém-nascida com antecedentes fetais de ACIU severo com necessidade de interrupção electiva da gravidez por cesariana, às 34 semanas de gestação (Hospital de Leiria). Ao nascimento apresentava mau estado geral, má perfusão, palidez acinzentada, petéquias generalizadas e equimoses dispersas. Índice de Apgar de 5/6/10, com necessidade de reanimação, suporte ventilatório e inotrópico, e necessidade de transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos.

Transferida para o Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) no segundo dia de vida por síndrome de dificuldade respiratória e choque hemorrágico. Esteve internada neste hospital no período de 26/11/06 a 05/12/06, com necessidade de ventilação mecânica até ao 10º dia de vida.

Durante este internamento, atendendo às alterações pré-natais e ao dismorfismo apresentado, foi feita avaliação genética e efectuado cariótipo (hirsutismo, implantação baixa do cabelo na fronte, hipoplasia do terço médio da face, micrognatia, nariz em sela com narinas antevertidas, sobre-enrolamento dos pavilhões auriculares); (cariótipo: duplicação com inversão das regiões subteloméricas do cromossoma [46,xx, ter(16.ishinv(16)dup(6)(wcp16+,240g10+, d16s3400+))]).

Aos 12 dias de vida foi transferida para o Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) para continuação de tratamentos e crescimento perto da área de residência. Manteve-se internada até aos 2 meses de vida, altura em que teve alta com os seguintes diagnósticos: cromossomopatia, enfarte cerebral, icterícia neonatal e doença hemorrágica.

Iniciou neste hospital fisioterapia e terapia ocupacional com uma evolução francamente positiva. Ocasionalmente faz também cinesioterapia.

Várias intercorrências respiratórias, algumas com necessidade de internamento no CHCB: broncopneumonia tratada em ambulatório em Setembro de 2007 e em Janeiro de 2008 bronquiolite a metapneumovírus e cissurite.

Antecedentes Pessoais:

Somatometria ao nascimento:

Peso: 1380g

Estatura: não foi possível recolher este dado.

Perímetro cefálico: não foi possível recolher este dado.

Grupo Sanguíneo (ABO / Rh): não foi possível recolher este dado.

História Alimentar:

Foi alimentada com leite materno exclusivo até aos 4 meses de idade (por sonda naso-gástrica até 1 mês e 2 semanas de vida). Iniciou diversificação alimentar aos 5 meses, altura em que o peso e a estatura atingiram o percentil 5. Fez suplementos vitamínicos e ferro desde a data de alta do HPC.

Actualmente continua os suplementos vitamínicos e o ferro e faz uma alimentação diversificada e adequada à idade, de consistência pastosa, de 4 em 4 horas.

Crescimento:

Evolução do peso: P <5 ao nascimento estando agora no percentil 5-10. Pesa actualmente 8,580Kg.

Evolução da estatura: nos primeiros dias de vida P <5; estando agora no P 25-50.
Mede actualmente 77,2 cm.

Evolução do perímetro cefálico: P <5, actualmente 43,4 cm.

Desenvolvimento

Erupção do primeiro dente aos 9 meses, actualmente tem 4, 2/2.

Relativamente bem adaptada ao meio envolvente.

Revela atraso global do desenvolvimento psicomotor tendo dado o primeiro sorriso aos 4-5 meses, início do controlo da cabeça aos 6-7 meses e início de preensão voluntária aos 12 meses.

Cumprir o calendário vacinal com 1 mês de atraso:

Vacina	Datas					
BCG	07/05/15	-	-	-	-	-
DTP/DT	07/03/05	07/05/04	07/07/06	-	-	-
VASPR	08/04/21	-	-	-	-	-
Polio	07/03/05	07/05/04	07/07/06	-	-	-
VHB	07/01/15	07/03/05	07/07/06	-	-	-
Hib	07/03/05	07/05/0	07/07/06	-	-	-
Men C	07/04/04	07/06/04	08/04/21	-	-	-
Prevenar®	07/03/05	07/05/04	07/07/06	-	-	-
Synavis®	07/10/25	07/11/22	07/12/18	08/01/15	08/02/12	08/03/04

Doenças Anteriores:

Duas bronquiolites, a primeira tratada em ambulatório e a segunda com necessidade de internamento.

Nega história de outras doenças infecciosas, patologia do aparelho gastrointestinal, sistema nervoso, aparelho urinário, dermatoses ou outras.

Sem história de intervenções cirúrgicas ou alergias.

Tem como hábito colocar a mão na boca e puxar o próprio cabelo enquanto dorme.

Antecedentes Familiares:

Pais:

Sem história de consanguinidade. Mãe saudável e pai com patologia cardíaca. Irmãos (4) e pais maternos saudáveis, irmãos paternos (3) saudáveis, irmã teve um abortamento por espinha bífida.

Mãe: fez consultas de planeamento familiar, sem gestações ou abortamentos anteriores.

Situação Higiene-Social:

Agregado Familiar de 5 pessoas, com bom apoio familiar, boa relação entre todos os membros do agregado familiar.

Vive numa vivenda com saneamento básico, electricidade e gás, sem animais domésticos.

Não frequenta infantário, permanece em casa aos cuidados da avó materna. Recebe visitas regulares do pai, que acompanha a criança às consultas.

Exame Objectivo:

Observação Prévia:

Fácies ligeiramente assimétrica (olho esquerdo mais fechado que o direito, comissuras labiais descaídas). É visível escapocefalia, implantação baixa do cabelo na fronte, hipertelorismo, ptose palpebral, hipoplasia do terço médio da face, micrognátia e hirsutismo. Aparentemente sem sinais de astenia, fadiga, sonolência, febre ou mal-estar geral.

Inspeção Geral:

Criança consciente, com movimentos espontâneos, interesse pelo ambiente e relativamente sociável. Sem sinais de desidratação, lesões cutâneas, cianose ou palidez. Mucosas coradas e hidratadas.

Sem sinais de dificuldade respiratória.

Bom estado de nutrição e higiene. Sem alterações nas mãos ou nas unhas.

Desenvolvimento Psicomotor:

Não consegue manter-se muito tempo sentada sem apoio, motricidade global comprometida, reactiva a estímulos visuais mas não aos auditivos. Realizou potenciais evocados auditivos e timpanograma que revelaram ausência de audição. Manipula brinquedos passando-os inclusivamente de uma mão para a outra.

Somatometria actual:

Estatura: 77,5 cm Peso: 8,580 kg Perímetro Cefálico: 43,4 cm

T.: 36,4 °C F.R.: 25 cpm

T.A.: 95/55 mmHg F.C: 101 bpm

Cabeça:

Fontanelas não palpáveis, configuração assimétrica. Implantação baixa do cabelo na fronte e hirsutismo. Hipertelorismo, sem evidência de estrabismo, exoftalmia, nistagmus, opacidades corneanas ou glaucoma. Ptose na pálpebra superior esquerda, lacrimação bilateralmente. Verifica-se alargamento da base do nariz.

Cavidade oral sem alterações, quatro incisivos (2/2). Orofaringe com ligeiro corrimento posterior de aspecto mucoso, sem hiperémia. Úvula sem alterações.

Nariz, de base alargada, sem desvio do septo ou outras alterações, rinorreia intensa bilateral com sinais de obstrução e sem odor fétido.

Pavilhões Auriculares bem implantados. Na otoscopia canal auditivo externo permeável de aspecto normal, presença de algum cerúmen e tímpano sem alterações.

Pescoço:

À inspecção pescoço curto, sem adenopatias, bócio ou malformações como quistos, fendas braquiais, torcicolo congénito.

Mobilidades activas e passivas sem alterações em todos os movimentos.

À palpação não estão patentes quaisquer alterações.

Tórax:

Sem alterações na simetria e configuração, expansibilidade torácica equimóvel, equirresistente, equidistante. Pele sem alterações da cor (icterícia ou cianose) nem sinais inflamatórios. Não se observam cicatrizes, tumefacções ou trajectos fistulosos.

Respiração toraco-abdominal sem sinais de tiragem, ruídos respiratórios como pieira ou gemido não audíveis. Distância intermamilar normal, simétrica, ausência de mamilos supranumerários ou outras alterações.

À palpação não se verifica a presença de massas e nem sinais de dor à mobilidade ou palpação. Percussão sem alterações evidentes.

A.C.: S1/S2 rítmicos e audíveis em todos os focos. Sem sopros audíveis.

A.P.: murmúrio vesicular audível bilateralmente, sem presença de ruídos adventícios.

Vibrações vocais mantidas e simétricas.

Choque de ponta palpável.

Abdómen:

À inspecção apresenta uma configuração ligeiramente globosa com cicatriz periumbilical decorrente de cateter umbilical (aplicado por técnica de desbridamento).

Sem sinais de ascite, circulação colateral, hérnias ou outras alterações.

Peristaltismo discreto sem evidência de luta intestinal.

Percussão sem alterações.

Abdómen mole e depressível, sem defesa, sem massas ou organomegalias. Rins, globo vesical, fígado e baço não palpáveis. Murphy e Blumberg negativos.

Genitais e Ânus:

Grandes e pequenos lábios sem alterações, sem evidência de leucorreia.

Ânus permeável e sem alterações.

Membros (superiores e inferiores):

Configuração de todos os membros sem alterações.

Sem pontos dolorosos à palpação. Força bastante diminuída em ambos os membros inferiores. Cicatriz de BCG visível no braço esquerdo.

Sem adenopatias palpáveis, desvios do eixo patelo-femural ou pé.

Pulsos radial, braquial, inguinal, popliteo, tibial posterior, pedioso palpáveis.

Presença de cicatrizes a nível das safenas, em ambos os membros, por introdução de cateter central após desbridamento.

Coluna (Cervical, DorsoLombar e Sacrococcigea):

Sem deformidades ou assimetrias na coluna cervical, dorsolombar e sacrococcigea.

Mobilidade activa pouco enérgica e mobilidade passiva sem alterações.

Sistema Nervoso:

Ao exame neurológico foi possível observar os reflexos pupilares, osteotendinosos e cutâneo-plantares sem quaisquer alterações. Hipotonia axial e mais acentuada a nível dos membros inferiores bilateralmente.

Sem sinais meníngeos (Rigidez da Nuca, Tripé, Kernig e Brudzinski negativos).

Pele e Fâneras

Discreto eritema nas regiões frontal e malar esquerda.

Resumo da História Clínica:

Criança do sexo feminino, 18 meses, pré-termo (34semanas), fruto de uma gravidez vigiada, sem intercorrências e serologias negativas. Pais não-consanguíneos, ambos de 32 anos, sem história familiar de alterações congénitas. Nascida por cesariana urgente, no hospital de Leiria com um Índice Apgar de 5/6/10, com necessidade de reanimação avançada. Transferida para HPC onde esteve internada com o diagnóstico de SDR e choque hemorrágico até 05/12/2006. Aleitamento materno

inicialmente por SOG e posteriormente por tetina. Necessidade de terapêutica intensiva, suporte hemodinâmico e ventilação mecânica. Devido aos distúrbios apresentados foi efectuado estudo genético que revelou anomalias estruturais do cromossoma 16.

No seguimento foram efectuados potenciais evocados auditivos que revelaram surdez neurossensorial bilateral profunda, e ainda ecografia cardíaca (sem alterações), abdominal (sem alterações) e transfontanelar (alargamento dos ventrículos laterais).

Actualmente encontra-se seguida em consulta de especialidade no CHCB, onde faz terapia ocupacional e fisioterapia, integrada no programa de intervenção precoce (Pro IP) e orientada para o centro de paralisia de Coimbra e consulta de genética do HPC.

Diagnóstico Definitivo

- ✓ Atraso de Crescimento intra-Uterino.
- ✓ Cromossomopatia do Cromossoma 16 - Duplicação com inversão das regiões subteloméricas do cromossoma 16:

[46,xx, ter(16.ishinv(16)dup(6)(wcp16+,240g10+, d16s3400+))]

Exames Complementares de Diagnóstico

Cariótipo; hemograma – Anemia (normocítica e normocrómica); ecografia transfontanelar – ventrículos laterais ligeiramente alargados; sem outras alterações.

Prognóstico e Evolução:

- ✓ Dada a variância de apresentação desta patologia o prognóstico e a evolução só é possível ao longo do tempo através de avaliações periódicas;
- ✓ Surdez neurossensorial bilateral confirmada;
- ✓ Boa evolução ao nível da fisioterapia/terapia ocupacional e bem adaptada a família ao projecto de intervenção precoce.

Regime alimentar:

Normoproteica, normocalórica, adaptada à idade e às suas dificuldades de coordenação da mastigação.

Plano/Tratamento

- ✓ Apenas cuidados higieno-dietéticos;
- ✓ Manter fisioterapia/terapia ocupacional;
- ✓ Considerar apoio psicológico aos pais;
- ✓ Intervenção precoce individualizada, adaptada às suas necessidades;

História obtida por: Maria Matilde Padrão Dias

Data: 23 de Maio de 2008

8. Discussão

Com o contacto com a problemática da dismorfologia, para além do estudo realizado, foi feita uma dissertação sobre a estratégia a desenvolver na presença de um RN com malformações. Propõe-se agora uma análise crítica ao caso clínico exposto.

Após o diagnóstico de ACIU acentuado, a mãe deveria ter sido encaminhada para um centro de medicina perinatal diferenciado de modo a ser alvo de um acompanhamento mais especializado. Este facto é bastante relevante na medida em que a RN poderia necessitar de cuidados intensivos, o que se veio a concretizar.

Na altura do nascimento, atendendo às necessidades de reanimação cardiopulmonar e suporte ventilatório/inotrópico, a RN foi transferida para o HPC, onde se iniciou o estudo dos dismorfismos. Esta avaliação seguiu as etapas propostas por Aytés, 2001, para o estudo da criança dismórfica, que inclui a aquisição dos dados da gravidez, parto e pós-natal imediato, história clínica e exame objectivo detalhados.

Para além destes, há que valorizar os exames adicionais como ecografias e o estudo genético, não só do *propositus* mas também dos progenitores ou outros elementos da família com alterações semelhantes. Foi realizada uma ecografia transfontanelar, abdominal e cardíaca, já que em diversas situações os dismorfismos estão associadas a malformações maior de órgãos.

Após a detecção da anomalia cromossómica da RN, verificou-se que não havia ainda casos descritos para o seu cariótipo, pelo que não foi possível encontrar artigos sobre

esta alteração, e dado que é extremamente rara a cromossomopatia do cromossoma 16, não foi possível trabalhar com muitos artigos sobre alterações deste cromossoma.

No entanto, há que realçar duas situações: a falta de preenchimento do boletim da grávida, que se encontrava praticamente em branco, que é fundamental para o devido acompanhamento da gravidez especialmente porque esta gravidez não foi vigiada neste centro hospitalar, e ainda a falta de um heredograma. Apesar de, segundo a mãe, não haver situações semelhantes na família, de ser ter comprovado que se tratava de uma mutação *de novo* e da informação ser cada vez menos fidedigna à medida que o grau de parentesco diminui, teria sido bastante importante fazer um heredograma completo.

Outro dado de relevo é o facto de, apesar de ter sido disponibilizado acompanhamento psicológico aos pais, algo que é crucial para que os pais e familiares consigam lidar com a maior facilidade com esta situação, a mãe recusou este apoio.

Finalmente, há que realçar o precioso trabalho em equipa que foi desenvolvido desde o nascimento do *propositus*. A rápida transferência de Leiria para Coimbra, a comunicação permanente entre o HPC e o CHCB, e a interacção entre os pediatras, enfermeiros, geneticistas, bioquímicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, equipa do Ministério da Educação, através da presença no infantário/domicílio de uma educadora inserida no Pro IP bem como das consultas de outras especialidades, têm assegurado um óptimo acompanhamento.

É fundamental o seguimento destas crianças/famílias por uma equipa multidisciplinar funcional e a intervenção precoce individualizada e familiar por profissionais (não só da área da saúde), que desenvolvem intervenções a nível local.

9.Considerações Finais

O diagnóstico e acompanhamento de um RN portador de distorções é complexo e exige tempo, coordenação e dedicação de toda uma equipa de profissionais de saúde de diversas áreas como a medicina, a enfermagem, a bioquímica e a genética molecular, psicologia/psiquiatria e/ou pedopsiquiatria, terapia ocupacional, fisioterapia ou outras que se verifiquem necessárias.

Para além da importância da multidisciplinaridade da equipa, é fundamental que seja realizada a mesma abordagem independentemente do hospital ou do país em que a criança é observada. Assim, propõe-se um algoritmo de abordagem, baseado nas guidelines propostas pelo *American College of Medical Genetics* (ver Anexo 1). Apesar de não garantir êxito na avaliação do RN, são linhas orientadoras bastante válidas e documentadas que podem ser seguidas pelos prestadores de cuidados de saúde.

Estas guidelines descrevem as etapas a seguir perante um RN com malformações congénitas, minor ou major, e foram desenvolvidas pela tomada de consciência de que alguns RN não estariam a receber a orientação necessária, ao passo que outros seriam demasiado ou inapropriadamente estudados.

Independentemente de serem seguidas estas ou outras orientações, é fundamental que o médico, bem como todos os membros da equipa de acompanhamento, tenham cuidados especiais na comunicação com os intervenientes deste processo, não só a nível linguístico mas também ao nível do registo escrito no processo do RN.

É de ressaltar a importância de uma comunicação adequada com os familiares. Atender ao meio socioeconómico, étnico e cultural em que determinada família se insere, é crucial para uma boa relação médico-paciente. As informações dadas à família não se esgotam no diagnóstico do RN, devem abordar ainda questões como a história natural da patologia, prognóstico, risco de recorrência e recursos existentes, não só a nível terapêutico mas também a nível da disponibilidade de meios diagnósticos, à medida que a ciência se desenvolve e que as técnicas se tornam acessíveis.

Os clínicos devem estar alerta para a presença de malformações, saber como actuar e como reunir a equipa necessária ao acompanhamento da criança e da família, e ainda desenvolver todos os esforços para conseguir alcançar um diagnóstico o mais preciso possível.

A definição de diagnósticos vai permitir otimizar recursos, fornecer informações precisas aos familiares, e ainda compreender as necessidades da criança a curto, médio e longo prazo.

Uma abordagem segura, cuidada e multidisciplinar a estas situações, que primam pela delicadeza e especificidade, é de extrema importância para o bem-estar físico, psicológico e social de toda a família.

10. Bibliografia

Agha, M. M., 2000, *Congenital Abnormalities and Childhood Cancer: a Record-Linkage Cohort Study*, Thesis for the Ph.D. in Epidemiology Graduate Department of Public Health Sciences, University of Toronto.

Aytés, A. P., última revisão em 2001, *Actitud Ante el Recién Nascido Com Malformaciones Congénitas*, Asociación Española de Pediatría, pdf.

[Online]: <http://www.aeped.es/protocolos/genetica/index.htm>

Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. 2003, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17ª Edição, W B Saunders, Philadelphia

Chen, C. P., Lin, P. S., Lin, C. C., Li, Y. C., Chen, S. R., Chen, W. M., Lee, C. C., Hsieh, L. J., Wang, W. 2004, 'Perinatal Findings and Molecular Cytogenetic Analysis of 'de novo' Partial Trisomy 16q (16q22.1→qter), and Partial Monosomy 20q, (20q13.3→qter). Case Report'. *Prenatal Diagnosis*. Vol. 25, Issue 2, pp 112-118

Fuloria, M., Kreiter, S. 2002, 'The Newborn Examination: Part I. Emergencies and Common Abnormalities Involving the Skin, Head, Neck, Chest, and Respiratory and Cardiovascular Systems'. *American Family Physician*, vol. 65, no. 1, pp. 61-68.

[Online]: www.aafp.org/afp

Fuloria, M., Kreiter, S. 2002, 'The Newborn Examination: Part II. Emergencies and Common Abnormalities Involving the Abdomen, Pelvis, Extremities, Genitalia and Spine'. *American Family Physician*, vol. 65, no. 2, pp. 265-270.

[Online]: www.aafp.org/afp

Gaspar, H.B., Parsley, K.L., Howe, S., King, D., Gilmour, K.C., *et al* 2004. 'Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector'. *The Lancet*, vol. 364, issue 9452, pp 2181-2187

[Online]: <http://www.sciencedirect.com>, 18/04/08

Gómez, E. G. última revisão em 2001, Indicaciones del Estudio Genético, Asociación Española de Pediatría, pdf.

[Online]: <http://www.aeped.es/protocolos/genetica/index.htm>

Griffiths, A. J. F., Miller, J. H. M., Suzuki, D. T., Lewontin, R. C., Gelbart, W. M. 2002, *Introdução à Genética*, 7ª Edição, Guanabara Koogan Editora, Rio de Janeiro.

http://agata.ucg.br/formularios/ucg/docentes/bio/rafaelsouto/Ano%202006/Aulas%20Te%C3%B3ricas/aula11_introducao_citogenetica.ppt (consultado a 16/01/08)

www.alunosonline.com.br (consultado a 16/01/08)

<http://corebindingfactor.wordpress.com/leukemia-many-cancers-under-one-name/differences-between-types-of-cbf-amls/> (consultado a 30/04/08)

<http://embryology.med.unsw.edu.au/Defect/images/microtia.jpg>

(consultado a 26/05/08)

<http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=16> (consultado a 09/05/08)

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy/genetherapy> (consultado a 09/05/08)

<http://health.allrefer.com/health/preauricular-tag-or-pit-newborn-ear-anatomy.html>

(consultado a 26/05/08)

http://web.educom.pt/~pr1131/12_ano/recurso5.ppt (consultado a 27.03.08)

<http://web.educom.pt/~pr1152/recurso5.ppt> (consultado a 16/01/08)

<http://www.colegiosaofrancisco.com.br/alfa/ciclo-celular/ciclo-celular-2.php> (consultado a 27/03/08)

<http://www.cpmc.org/advanced/pediatrics/physicians/pedpage-1104neonat.html>

(consultado a 26/05/08)

<http://www.faseb.org/genetics/acmg> (consultado a 26/05/08)

<http://www.geneclinics.org/servlet/access?id=8888891&key=RdfOqdlG3nD0z&fcn=y&fw=N7YX&filename=/> (consultado a 05.04.08)

<http://www.genetest.org> (consultado a 05/04/08)

<http://www.genome.gov> (consultado a 05/04/08)

<http://www.icb.ufmg.br/big/genegrad/genetica/genetica/modosheranca.htm>

(consultado a 16/01/08)

<http://www.jgi.doe.gov/science/highlights/martin0405.html> (consultado a 09/05/08)

<http://www.labtestsonline.org/understanding/features/genetics-5.html>

(consultado a 05/04/08)

<http://www.medgen.ubc.ca/robinsonlab/mosaic/specific/trisomy16.htm>

(consultado a 30/04/08)

http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous_sclerosis/tuberous_sclerosis.htm

(consultado a 26/05/08)

<http://www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/do53dn.html> (consultado a 16/01/08)

<http://www.pediatrics.wisc.edu/education/clerkship/readings/CongenitalAnomalies.pdf>

(14/04/08)

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/chromo16.shtml

(consultado a 09/05/08)



<http://www.trisomy16.org/> (consultado a 29/04/2008).

<http://www.virtual.epm.br/cursos/biomol/ciclo/html/mitose.htm> (consultado a 27/03/08)

<http://www.virtual.epm.br/cursos/genetica/htm/heredo.htm> (consultado a 27/03/08)

Johnson, C. C. 1978, 'Epicanthus and Epiblepharon', *Archives Ophtalmology*, vol. 96, no. 6.

Jones, K. L. 2006, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6ª Edição, Elsevier Saunders, Philadelphia

Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L. 2006, *Harrison Medicina Interna*, vol. II, 16ª Edição, McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, Rio de Janeiro.

Kurjak, A. 1998, *Textbook of Perinatal Medicine*, vol. 2, Parthenon Publishing, Carnforth.

Lacombe, D., Saura, R., Taine, L., Battin, J. 1992, 'Confirmation of Assignment of a Locus for Rubinstein-Taybi Syndrome Gene to 16p13.3'. *Am J Med Genet*, vol. 44, no. 1, pp. 126-128.

Ministério da Saúde Direcção Geral de Saúde Departamento de Saúde Materna, Infantil e do Adolescente 2006, *Actualização das curvas de crescimento, Consultas de Vigilância de Saúde Infantil e Juvenil*. Circular Normativa N.º: 05/DSMIA de 21/02/06. [Online]: <http://www.dgs.pt/>

Matos, Y. G. M., Passos, E. C., Carvalho, A. F. L., Moreira, L. M. A. 2005, 'Análise de sinais fenotípicos no reconhecimento precoce da Síndrome de Rubinstein-Taybi', *R. Ci. méd. biol*, vol. 4, no. 3, pp. 195-200, Salvador.

Moore, K. L., Persaud, T. V. N. 2000, *Embriologia Básica*, 5ª Edição, Guanabara Koogan, S. A., Rio de Janeiro.

Nardi, B.N., Teixeira, L.A.K., Silva, E.F.A. 2002, 'Terapia Gênica'. *Ciência & Saúde Coletiva*, vol. 7, no. 1, pp. 109-116.

Prefeitura Municipal de Vitória, Secretaria Municipal de Saúde, Gerência de Regulação, Controle e Avaliação 2002, *Protocolos Sugeridos de Encaminhamento às Consultas de Especialidades*, Vitória.

Regateiro, F. J. 2003, *Manual de Genética Médica*, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra.

Sousa, B., Rocha, G., Doria, S., Alves, J. R., Guedes, B., Guimarães, H. 2004. 'New findings in partial trisomy 16q: clinical report'. *Acta Paediatrica*, vol. 93, Issue 6, pp 852-854, Porto.

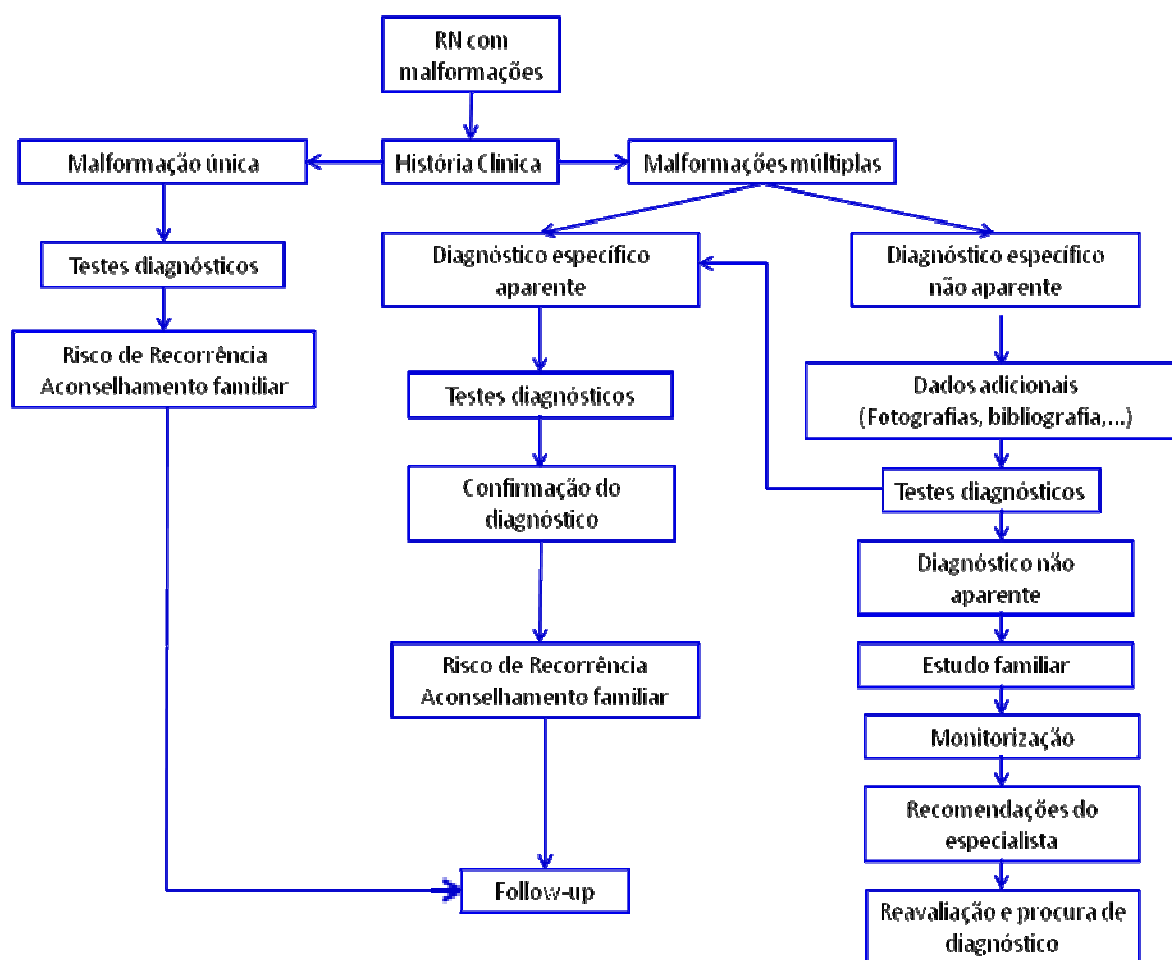
Tanaka, A. C. Siqueira, A. A. F., Alvarenga, A. T., Almeida, P. A. M., Ciari, J. C. 1977, 'Peso ao Nascer de Filhos de Um Grupo de Mulheres Normais'. *Rev. Saúde Pública*, vol.11, no.4.

Ulovec, Z., Stampar, Z. S. A., Skrinjari, I., Atovi, A., Stampar, M. C., Szirovicza, L. Junho 2004, 'Prevalence and significance of minor anomalies in children with impaired development', *Acta Paediatrica*, vol. 93, No. 6, pp. 836-840.

11. Anexo 1

Algoritmo de Abordagem ao RN com Malformações

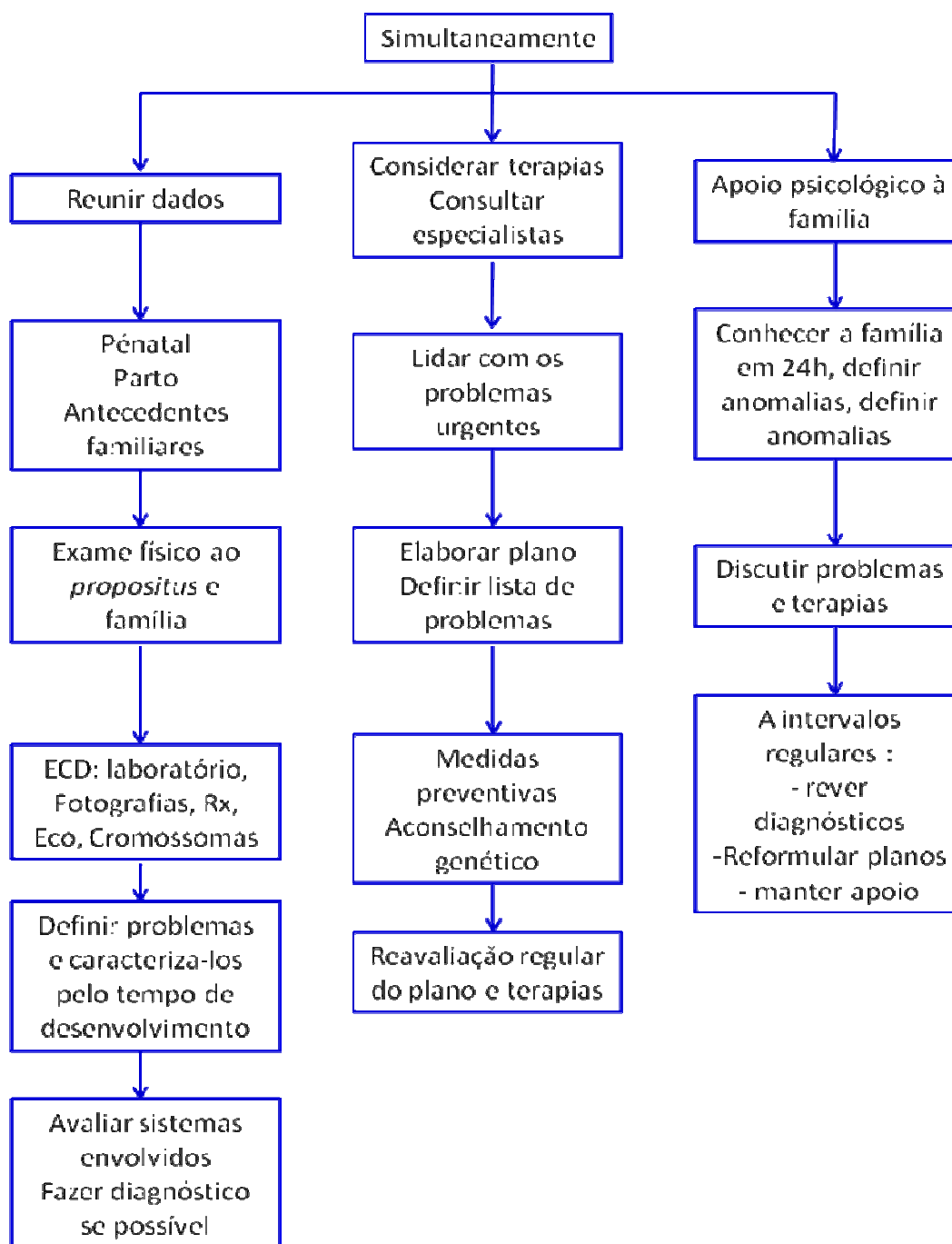
(Adaptado de <http://www.faseb.org/genetics/acmg>, 26/05/08)



Anexo 2

O Que Fazer Perante Uma Criança com Anomalias Congénitas

(Adaptado de <http://www.faseb.org/genetics/acmg>, 26/05/08)



Anexo 3