

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina



**Dismorfologia e Síndromes
Dismórficas do Cromossoma 18**

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Ana Rita Neves Marta

Junho de 2008

Universidade da Beira Interior
Faculdade Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Medicina



Dismorfologia e Síndromes Dismórficas do Cromossoma 18

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Ana Rita Neves Marta

**Trabalho realizado sob orientação do
Dr. Ricardo Jorge Barros da Costa,
Pediatra no Centro Hospitalar Cova da Beira.**

Junho de 2008

Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Ricardo Jorge Costa pela satisfação e pelo interesse em orientar este trabalho, pelas sugestões e críticas, bem como pelo seu empenho na revisão do texto.

Aos meus pais Santana e Luís, e irmã Cláudia, pela força e apoio incondicional que me deram nas decisões ao longo da vida e pela confiança e amor infinito, sem os quais jamais seria possível chegar até aqui.

Ao André pelo companheirismo, o carinho, o apoio, as horas infindáveis de amparo, paciência nos maus momentos, pelas inúmeras alegrias que me proporcionou ao longo destes 6 anos e pela preciosa ajuda na revisão final deste texto.

Sem eles isto não seria possível.

Dedicatória

Quero dedicar este trabalho:

- Ao André pelo incentivo e força em todos os momentos da sua realização;
- À minha afilhada Raquel por ter despertado em mim o gosto pela Pediatria;
- A todas as famílias de crianças dismórficas pela luta que têm de travar ao longo da vida;
- A todos os médicos que dedicam a sua carreira a cuidar e a proporcionar o bem-estar destas crianças;
- A todas as organizações que apoiam estas crianças e suas famílias.

Resumo

A dismorfologia é disciplina da genética clínica que se dedica ao estudo dos padrões do crescimento e defeitos estruturais. A suspeita de alterações dismórficas exige uma história clínica completa, exame físico com descrição pormenorizada e investigação complementar adequada. O reconhecimento precoce e uma abordagem metódica de uma síndrome dismórfica influencia o tratamento médico, fornece informação acerca do prognóstico e permite o aconselhamento genético, incluindo a estimativa do risco genético nas famílias e sempre que possível o diagnóstico pré-natal.

As alterações cromossómicas são uma importante causa de dismorfias. Ao cromossoma 18 estão associadas várias anomalias, cujos resultados fenotípicos são diversas síndromes dismórficas com uma enorme variabilidade clínica, variando desde fenótipos ténues quase imperceptíveis até formas clínicas com graves limitações e mortalidade precoce. A mais frequente é a trissomia 18, a segunda trissomia autossómica mais frequente, seguida da deleção do braço longo e deleção do braço curto, cromossoma em anel e isocromossoma 18p.

Este trabalho faz uma revisão bibliográfica da metodologia de diagnóstico na dismorfologia e uma revisão da descrição das síndromes dismórficas mais frequentes causadas pelas diversas anomalias no cromossoma 18.

Para realização deste trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica a nível do Pubmed, Wiley Interscience e em livros de Pediatria utilizando várias palavras-chave relacionadas com Dismorfologia e Cromossoma 18.

Palavras-chave: Dismorfologia, Dismorfias, Anomalias do Cromossoma 18, Trissomia 18, Deleção 18p e 18q, Anel, Isocromossoma 18p.

Abstract

The dysmorphology is the discipline of genetics clinic that is dedicated to the study of patterns of growth and structural defects. The suspected dysmorphic changes require a complete medical history, detailed physical examination and appropriate complementary research. Early recognition and a methodical approach to a dysmorphic syndrome influences medical treatment, provides information about the prognosis and allows genetic counseling, including the estimate of genetic risk in families and if possible the prenatal diagnosis.

The chromosomal changes are a major cause of dysmorphism. In chromosome 18 are associated with multiple anomalies, whose results are phenotypic various dysmorphic syndromes with a huge clinical variability, ranging from tenuous phenotypes almost imperceptible until clinical forms with serious limitations and early mortality. The most common is the trisomy 18, the second most common autosomal trisomy, followed by deletion of the long arm and deletion of the short arm, a ring chromosome and isochromosome 18p.

This work is a literature review of the dysmorphologia methodology of diagnosis and a review of the description of the dysmorphic syndromes frequently caused by various abnormalities on chromosome 18.

For this work was done a literature search in the Pubmed, Wiley Interscience and in books of Pediatrics using various keywords related to Dysmorphology and Chromosome 18.

Keywords: Dysmorphology, Dysmorphic, anomalies of Chromosome 18, Trisomy 18, Deletion 18p and 18q, Ring, Isochromosome 18p

*A descrição é fácil e infinita.
A explicação é difícil e limitada.*

Hipócrates

Conteúdo

Agradecimentos	i
Dedicatória.....	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice de Figuras.....	vii
Introdução	1
Noções de genética relevantes para o tema	6
Dismorfologia	12
Estudo da Dismorfologia	18
Estudos Complementares de Diagnóstico.....	23
Diagnóstico	26
Aconselhamento Genético	28
Diagnóstico pré-natal	28
Cromossoma 18	32
Alterações mais frequentes do Cromossoma 18 associadas a Síndromes Dismorfológicas	33
Trissomia do Cromossoma 18	33
Delecção do Braço Curto do Cromossoma 18.....	46
Delecção do Braço Longo do Cromossoma 18	55
Anel 18.....	61
Tetrassomia 18p /Isocromossoma 18p.....	63
Considerações Finais	66
Referências Bibliográficas	69

Índice de Figuras

Figura 1- Anomalias cromossómicas estruturais	10
Figura 2- Categorias patogénicas das anomalias congénitas	15
Figura 3- Medidas Neonatais.....	21
Figura 4- Cariótipo Humano Normal.....	25
Figura 5- Representação esquemática do Cromossoma 18.	32
Figura 6- Ideograma representativo da trissomia 18.....	33
Figura 7- Aspecto geral do recém-nascido com trissomia 18.....	34
Figura 8- Fácies característico da trissomia 18.....	35
Figura 9- Posição das mãos do recém-nascido com trissomia 18.....	35
Figura 10- Pé característico da trissomia 18.....	36
Figura 11- Fenótipo Geral da Síndrome de Edwards.	37
Figura 12- Mosaicismo de trissomia 18 em paciente com 1 ano e 7 meses.	41
Figura 13- Mosaicismo de trissomia 18 em paciente com 2 anos..	42
Figura 14- Ideograma representativo da deleção do braço curto do cromossoma 18. ..	46
Figura 15- Características faciais de pacientes com síndrome de monossomia 18p	49
Figura 16- Ideograma representativo da deleção do braço longo do cromossoma 18 ..	55
Figura 17- Fácies de cinco crianças com deleções do 18q..	58
Figura 18- Mãos de cinco crianças com deleções 18q.....	59
Figura 19- Ideograma representativo do cromossoma 18 em anel	61
Figura 20- Fácies de criança com 6 anos e 6 meses com cromossoma 18 em anel.....	61
Figura 21- Fácies de cromossoma 18	62
Figura 22- Ideograma representativo de tetrassomia 18p	63
Figura 23- Fácies de seis crianças com isocromossoma 18p.....	65

Introdução

Ao longo dos séculos a humanidade foi evoluindo para uma cultura de perfeição e beleza onde com frequência os indivíduos visualmente diferentes são excluídos socialmente desde o dia do seu nascimento.

Durante muito tempo as populações relacionaram as alterações fenotípicas a superstições, acontecimentos ocorridos durante a gravidez ou mesmo a maus-olhados. Com o evoluir do conhecimento e da tecnologia abriram-se novos horizontes nunca antes imaginados que possibilitaram o aparecimento de novas áreas científicas, como a genética, que estudaram e descobriram a base etiológica e fisiopatológica de muitas destas alterações dismórficas.

Os defeitos congénitos são evidentes em 2-3% dos recém-nascidos e em cerca de 7% dos adultos (Elias et al, 2007), que embora individualmente raros, contribuem no seu conjunto para uma elevada proporção de morbilidade e mortalidade infantil (Aase, 1992).

A investigação clínica das causas e consequências dos defeitos ao nascimento é designada por dismorfologia (Elias et al, 2007).

A palavra dismorfologia foi estabelecida em 1966 por David Smith para descrever o estudo dos defeitos congénitos humanos, ou seja, “ qualquer anomalia do desenvolvimento morfológica, estrutural, funcional ou molecular, presente ao nascimento, embora possa manifestar-se mais tarde, externa ou interna, familiar ou esporádica, herdada ou adquirida, simples ou múltipla e, em geral, qualquer tipo de anomalia ou perturbação do desenvolvimento normal do embrião” (OMS 1982)

(Tavares, 2005). As alterações dismórficas podem observar-se em qualquer parte do corpo e a maioria ocorre durante os primeiros três meses de gestação (Aase, 1992).

Alguns destes defeitos passam despercebidos, outros têm apenas relevância cosmética e outros são graves defeitos estruturais que dificultam a função corporal normal, constituindo um handicap perpétuo ou levando mesmo a uma morte precoce (Aase, 1992).

Todos os clínicos que exerçam medicina infantil podem deparar-se com crianças com anomalias congénitas, tornando-se o seu dismorfologista de serviço. É por isso importante conhecer a abordagem clínica a seguir perante uma criança dismórfica, de forma a chegar ao seu diagnóstico (Aase, 1992), e que se desenvolvam protocolos de actuação em dismorfologia.

A atitude médica em dismorfologia deve passar pela observação pormenorizada de todas as características físicas, identificação da extensão e etiologia das anomalias, a potencial correcção funcional ou melhoria cosmética, e as prováveis limitações de desenvolvimento psicomotor associadas (Falk & Robin, 2004).

Embora cada caso seja único, verifica-se frequentemente nos pais e familiares um sentimento de culpa pela contribuição das anomalias, dificuldade em sentir alegria esperada no nascimento, a incerteza financeira relacionada com cirurgias ou tratamentos a longo prazo, a preocupação com o futuro da criança e do risco de recorrência em futuras gestações. Por outro lado, podem surgir questões éticas quanto a suporte a longo prazo ou intervenções cirúrgicas para uma criança com mau prognóstico. É por isso importante que todos os clínicos que dão apoio à criança saibam informar a família acerca da origem do problema e caminhos a seguir, incluindo apoio psicossocial aos

pais, para que consigam em conjunto focar-se nos cuidados à criança (Falk & Robin, 2004).

As alterações cromossómicas são uma importante causa de síndromes dismórficas (Gómez, 2000; Hoyme, 2003), ocorrem em 0,4% de todos os nados vivos e são uma causa prevalente de atraso mental e anomalias congénitas (Elias et al, 2007).

As descrições iniciais, mostrando uma associação entre alterações cromossómicas e desordens do desenvolvimento humano, surgiram na literatura pouco tempo depois do estabelecimento do número correcto de cromossomas (Sell, 1997).

A trissomia do cromossoma 21 (Síndrome de Down) é uma das síndromes dismórficas mais conhecidas, quer entre os médicos como na população em geral, sendo o seu diagnóstico muitas vezes feito apenas pela primeira impressão geral. Existem muitas outras síndromes causadas por diferentes alterações cromossómicas que embora menos frequentes que a trissomia 21 e por isso menos conhecidas não deixam de ser menos importantes.

As alterações cromossómicas envolvendo o cromossoma 18 ocorrem com relativa frequência. As várias alterações incluem uma cópia adicional do cromossoma inteiro (trissomia 18 completa), trissomia parcial ou na forma de mosaico, deleções terminais e intersticiais, cromossoma em anel com deleções terminais em ambos os braços, translocações envolvendo outros cromossomas, duplicações e isocromossomas adicionais do braço curto levando à formação da tetrassomia 18p (Baumer et al, 2002).

A trissomia do cromossoma 18 é a segunda trissomia autossómica mais frequente, logo após à trissomia 21, com uma incidência entre 1 em 3000 a 1 em 8000 nados vivos (GOC et al, 2006; Lin et al, 2006). As alterações do cromossoma 18 incluindo a deleção 18q, deleção 18p e anel 18 são outras das anomalias autossómicas

mais frequentes, ocorrendo no seu conjunto 1 em 40000 nados-vivos (Feenstra et al, 2007) e o isocromossoma 18p 1 em 140000 nados vivos (Ramegowda et al, 2006). As várias alterações do cromossoma 18 mencionadas atrás estão associadas a diversas síndromes dismórficas, algumas compostas por características muito peculiares como é o caso da trissomia 18, e outras, caracterizadas por variabilidade fenotípica mas com determinadas características presentes em muitos dos casos relatados.

Pretende-se assim fazer uma revisão bibliográfica da metodologia de diagnóstico em dismorfologia que possa ser útil a qualquer médico que se depare com uma criança dismórfica. Pretende-se ainda fazer uma revisão da descrição fenotípica das síndromes dismórficas mais frequentes causadas pelas diversas anomalias no cromossoma 18, entre as quais está incluída a segunda trissomia autossómica mais frequente.

Para a realização deste trabalho de revisão foram feitas várias pesquisas bibliográficas em diferentes ocasiões e de diferentes modos.

Foi feita uma pesquisa a nível do Pubmed, ou seja, uma base de dados para pesquisa na área de saúde, introduzindo várias palavras-chave e expressões-chave nomeadamente “Chromosome 18”, “Chromosome 18 pathologies”, “ Trisomy 18”, “Trisomy 18 mosaicism”, “18p deletion”, “18q deletion”, “isochromosome 18p”, “Tetrasomy 18p”. Pesquisou-se também através de “Dysmorphology”, “Dysmorphology Study”, “Approach to Dysmorphology”. Foram também procurados os artigos relacionados. Algumas pesquisas foram limitadas pelos seguintes critérios limites: “Links para texto integral” , “ Links para texto integral grátis”, “Publicados e adicionados ao Pubmed nos últimos 10 anos” e “escritos nas línguas Inglês, Espanhol e Português”.

Foi também feita pesquisa a nível da base de dados Wiley Interscience utilizando as palavras-chave e expressões-chave acima mencionadas, e limitando por vezes a pesquisa aos artigos publicados nos últimos 10 anos.

Foram ainda utilizados alguns livros de pediatria (capítulos de abordagem à dismorfologia e genética) e livros de dismorfologia.

Noções de genética relevantes para o tema

A informação genética encontra-se codificada na molécula de ADN (Ácido Desoxirribonucleico), sendo cada unidade de informação genética designa-se por gene. O Ser Humano possui, no núcleo de cada célula, 46 fitas de ADN agrupadas em 23 pares de cromossomas. Cada gâmeta possui um conjunto haplóide de cromossomas, ou seja $n=23$; obtendo-se uma célula diplóide, $n=46$, após a fecundação. Vinte e dois pares de cromossomas são designados de autossomas, numerados de acordo com o seu tamanho, sendo o cromossoma 1 o maior e o 22 o mais pequeno. Para além destes, existem dois cromossomas sexuais: dois cromossomas X no sexo feminino e um X e um Y no sexo masculino (Elias et al, 2007; Hall, 2003). Os dois membros do par cromossómico são designados cromossomas homólogos (Elias et al 2007).

Através de microscópio é possível visualizar-se um local de constrição designado de centrómero, o qual separa o cromossoma em dois braços: **p**, de “petit”, que se refere ao braço mais pequeno/curto, e **q**, a letra a seguir ao *p*, que se refere ao braço longo. Cada braço é por sua vez subdividido em bandas numeradas, visíveis com diferentes técnicas que utilizam corantes (Elias et al, 2007).

A posição dos genes é designada por dois dígitos, que representam a região e a banda, podendo ser seguidas por um ou mais números decimais que representam as sub-bandas. O número indicativo de cada gene aumenta com a distância ao centrómero (Genetics Home Reference).

Os centrómeros posicionam-se em diferentes locais nos cromossomas sendo usados para diferenciar as estruturas cromossómicas durante a mitose como metacêntricas (braço p e q de tamanhos quase iguais), submetacêntricas (braço p muito mais pequeno que o q) e acrocêntricas (quase não existe braço p) (Elias et al, 2007;

Tavares, 2005). A cadeia de ADN, constituída por dois filamentos paralelos e complementares, possibilita que cada célula se divida mantendo as características originais (Tavares, 2005).

As células submetem-se a ciclos de crescimento e divisão que são controlados de acordo com as suas necessidades e funções.

A *mitose* é o processo de divisão celular, durante os quais ocorre a replicação do ADN e são formadas duas células filhas geneticamente idênticas à célula original (n=46). Esta divisão celular é típica de todas as células somáticas e ocorre por quatro fases: profase, metafase, anafase e telofase. Na interfase os cromossomas são longos, finos e não visíveis, durante esta fase ocorre replicação do material genético. Na profase os cromossomas são mais condensados. Durante a metafase os cromossomas individuais podem ser visualizados, consistindo cada braço uma de duas partes idênticas designadas de cromátides; na anafase o material genético é separado em duas células e na telofase há formação de duas células iguais (Elias et al 2007; Hall, 2003).

A *meiose* é a divisão celular limitada aos gâmetas, durante a qual espermatozóides e oócitos são formados. Na meiose ocorrem três processos: o primeiro é o cruzamento de material genético entre dois cromossomas homólogos, o qual é precedido pelo emparelhamento de ambos os membros de cada par de cromossoma, o que facilita a divisão genética homóloga. No segundo há a disposição ao acaso dos cromossomas maternos e paternos na célula filha “crossing over”, sendo esta distribuição de material independente em cada uma. O terceiro processo consiste em duas divisões celulares: o primeiro (meiose I) é uma divisão de redução, ou seja, a separação entre os dois cromossomas homólogos; e a segunda divisão meiótica (meiose

Ana Rita Marta, FCS -UBI

II) é semelhante à divisão mitótica havendo separação das duas cromátides irmãs em duas células filhas geneticamente iguais (Elias et al 2007; Hall, 2003).

As anomalias cromossômicas ocorrem em 0,4% de todos os nados vivos, são uma causa prevalente de atraso mental e anomalias congênitas, sendo a prevalência de anomalias cromossômicas muito superior em abortamentos espontâneos ou nado-mortos (Elias et al, 2007).

As anomalias cromossômicas podem ser numéricas ou estruturais. Em relação às alterações numéricas, qualquer número que seja múltiplo do número haplóide ($n=23$) [por exemplo, $46(2n)$, $69(3n)$ ou $92(4n)$] é designado de euplóide, sendo poliplóide sempre que for superior ao número diplóide, geralmente incompatível com a vida (Elias et al, 2007; Hall, 2003).

Quando o número não é múltiplo do número haplóide, é designado de aneuplóide, indicando um número anormal de cromossomas. A alteração cromossômica numérica mais frequente é a trissomia, na qual há presença de três em vez de dois, de um determinado cromossoma, sendo as mais frequentes as trissomias 21, 18 e 13. A monossomia, ou seja, a presença de apenas um membro do par cromossômico, pode ser completa ou parcial (Elias et al 2007).

A aneuploidia é a anomalia cromossômica mais frequentemente encontrada em humanos, estimando-se que 10-30% dos ovos humanos fertilizados tenham um número anormal de cromossomas, sendo a maioria trissômico ou monossômico para um cromossoma. Estes erros ocorrem por não-disjunção cromossômica durante a Meiose I. Este desequilíbrio geralmente não é compatível com a vida, sendo causa de abortamento espontâneo no primeiro trimestre de gestação na maioria dos casos, e a principal causa durante este período (Pelikan et al, 2007).

Existem várias anomalias cromossômicas estruturais diferentes.

A Delecção (*del*) refere-se à ausência de material cromossômico normal. Pode ser terminal, se situar-se numa extremidade do cromossoma, ou intersticial. O material que se perde é descrito usando código “del”, seguido do número do cromossoma envolvido entre parêntesis, e uma descrição da região perdida desse cromossoma, também entre parêntesis, por exemplo 46,XX,del(1)(p36.3) (Figura 1.A) (Elias et al 2007; Hall,2003).

A duplicação (*dup*) ocorre quando surge uma cópia extra de um segmento cromossômico, que pode ser inserido no mesmo sentido ou invertido (em direcção oposta) (Figura 1.B) (Elias et al 2007; Hall, 2003).

A inversão (*inv*) ocorre quando uma secção de um cromossoma surge em direcção invertida. Pode ser pericêntrica, se envolver o centrómero ou paracêntrica se não envolver (Figura 1.C) (Elias et al 2007; Hall, 2003).

Cromossoma em anel (*r*) ocorre pela delecção dos telómeros levando à fusão subsequente de ambas as extremidades e formação de um cromossoma circular (Figura 1.D) (Elias et al 2007; Hall, 2003).

A translocação (*trans*) descreve o rearranjo de material genético entre cromossomas. A translocação pode ser equilibrada, se a célula possui o mesmo conteúdo genético organizado de forma estrutural anormal, ou desequilibrada, se a célula ganhou ou perdeu material genético com a translocação. As equilibradas podem ser descritas como recíprocas, com a troca de material genético entre dois cromossomas não homólogos, ou robertsoniana se existe fusão de dois cromossomas acrocêntricos (Figura 1.E) (Elias et al 2007; Hall, 2003).

A inserção (ins) é a quebra de um cromossoma em dois pontos e a incorporação de outra peça de material genético, pode ocorrer entre dois cromossomas ou no mesmo cromossoma. A apresentação clínica ou fenótipo depende da origem do material inserido (Figura 1.E) (Elias et al 2007; Hall, 2003).

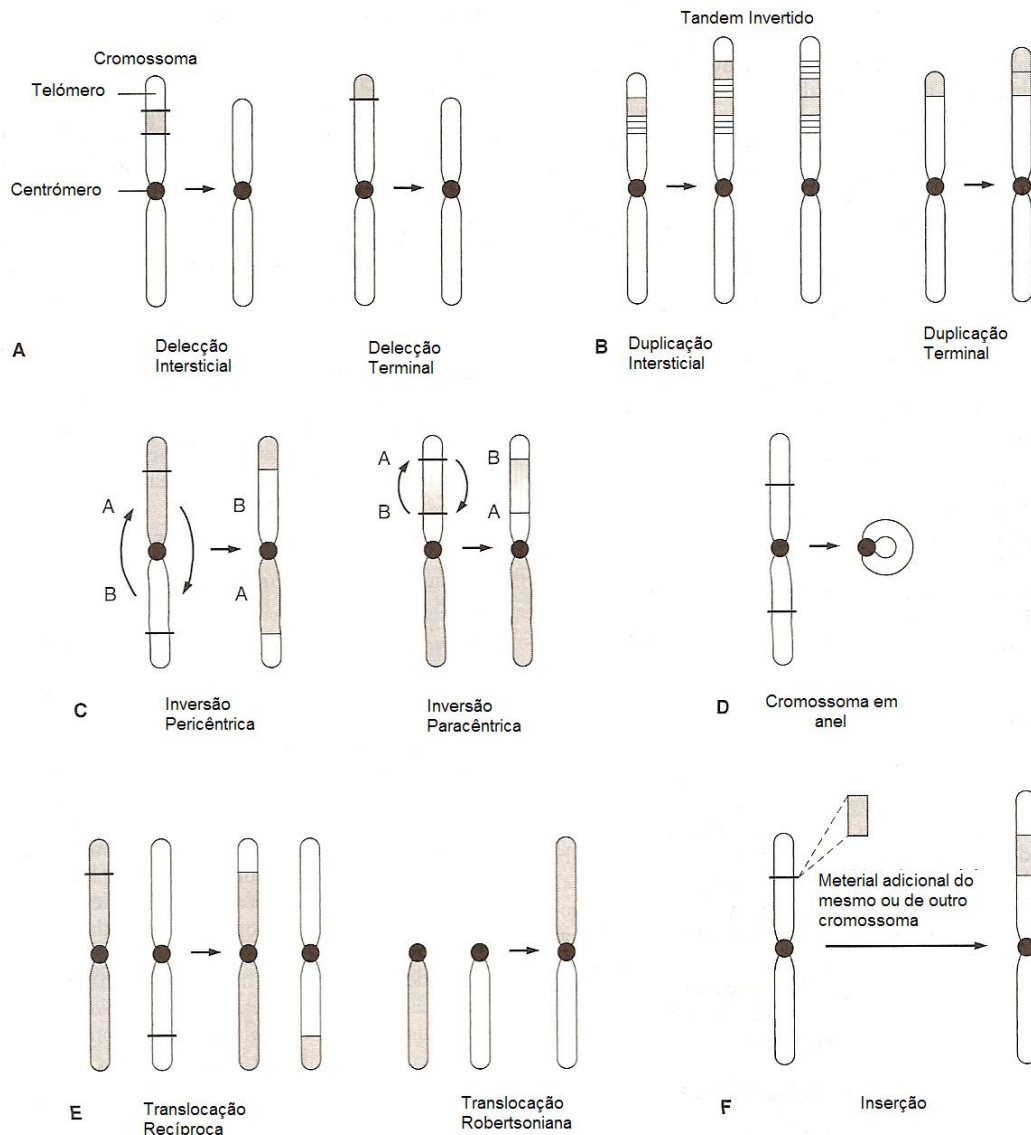


Figura 1- Anomalias cromossómicas estruturais; deleção, duplicação, inversão, cromossoma em anel, translocação e inserção. (adaptado de Elias)

Mosaicismo é a presença de duas ou mais linhagens distintas de células nos tecidos de um indivíduo. O mosaicismo cromossómico é causado por uma não disjunção, no início da divisão mitótica do embrião, levando à persistência de mais do que uma linhagem celular, com distribuição irregular de células alteradas geneticamente (Jameson & Kopp, 2006). Nos mosaicos de aneuploidias, a segunda linha celular surge por ganho ou perda de um cromossoma após não disjunção ou após falha na anafase quando uma cromátide não se prende ao fuso, acabando por se perder. A frequência das linhas celulares resultantes pode indicar o estadio de embriogénese em que o mosaicismo teve origem. As consequências clínicas dependem da proporção da linha ou linhas anormais nos diversos tecidos e dos fenótipos que lhes correspondem (Tavares, 2005).

Dismorfologia

O termo dismórfico deriva das palavras gregas “dys” (desordenado, anormal) e “morph” (forma). A dismorfologia é assim a disciplina da genética clínica que se dedica ao estudo dos padrões do crescimento e defeitos estruturais (Hunter, 2002).

Os defeitos estruturais de início pré-natal podem dividir-se naqueles que representam um único defeito primário no desenvolvimento, envolvendo apenas uma única estrutura, sendo o resto da criança normal, e naqueles que representam uma síndrome de múltiplas anomalias (Hall, 2003).

Os defeitos isolados primários no desenvolvimento podem ser classificados de acordo com a natureza do erro na morfogénese que produziu o defeito estrutural observado: malformação, deformação, disrupção e displasia (Hall, 2003).

A *malformação* (Figura 2.B) é talvez a categoria de anomalias congénitas mais comum (Falk & Robin, 2004). A malformação resulta de um defeito estrutural produzido por um erro localizado na morfogénese de uma parte do corpo (órgão, parte de um órgão ou região maior) (Aase, 1992; Aytés, 2000; Jones, 2003; Spranger et al, 1992). As malformações geralmente ocorrem na vida pré-natal precoce (Aytés, 2000; Falk et al, 2004; Puri & Verma, 2004) e resultam da falha ou na conclusão inadequada de um ou mais processos de embriogénese, tais como proliferação celular, diferenciação, fusão entre tecidos adjacentes ou na sequência correcta de eventos do desenvolvimento (Falk et al, 2004). Os mecanismos que produzem as malformações podem ter origem em alterações genéticas, isto é, em genes ou cromossomas alterados (Aase, 1992). São exemplos de malformações os defeitos cardíacos congénitos, a fenda do lábio e palato, a polidactilia, atresia do esófago, onfalocelo, entre outras (Aytés, 2000; Falk et al, 2004; Puri & Verma, 2004).

As malformações podem ser major ou minor. As major em geral são severas, dificultam a função corporal normal e requerem tratamento cirúrgico, por exemplo defeitos cardíacos congênitos, atresia duodenal, estenose pilórica, etc. As malformações major podem ser isoladas ou combinadas formando uma síndrome (Puri & Verma, 2004). As minor têm frequentemente significado apenas estético, em geral não interferem muito com a função corporal, são por exemplo uma orelha pequena, dedo com forma alterada, etc. Podem ter relevância clínica quando fornecem pistas para o diagnóstico de uma síndrome, por exemplo na Síndrome de Down 78% das malformações são minor (Puri & Verma, 2004).

A *disrupção* (Figura 2.C) é um termo usado para descrever um defeito estrutural (órgão, parte de órgão, ou região corporal maior) resultante da destruição de uma parte com desenvolvimento e crescimento normal (Aase, 1992; Aytés, 2000; Jones, 2003; Spranger et al, 1992). Pode ocorrer por dois mecanismos: um pelo aprisionamento seguido de amputação de uma estrutura desenvolvida, por exemplo dedo, perna ou braço, por bridas amnióticas circulando no líquido amniótico, ou por infecções virais intrauterinas (rubéola, herpesvirus) (Aase, 1992; Jones, 2003). O segundo envolve a interrupção da circulação sanguínea levando a enfarte, necrose e/ou reabsorção das estruturas distais à lesão (Jones, 2003). Após o nascimento pode não ser possível determinar se uma anomalia é uma malformação ou disrupção (Spranger et al, 1992). O risco de recorrência da maioria das disrupções é muito baixo (Aase, 1992) uma vez que não pode ser herdada, embora factores hereditários possam predispor e influenciar o desenvolvimento da disrupção (Spranger et al, 1992).

A *deformação* (Figura 2.C) é uma alteração na forma, estrutura ou posição de uma parte corporal que se desenvolveu normalmente (Falk & Robin, 2004; Jones, 2003) geralmente por pressão mecânica intra-uterina (Aytes, 2000; Jones, 2003; Puri & Verma, 2004; Spranger et al, 1992) e que ocorre principalmente no último trimestre de gestação (Aase, 1992). Podem ser desencadeadas por causas intrínsecas, como defeitos neuromusculares (degeneração muscular, desordens dos neurónios motores, defeitos no desenvolvimento do Sistema Nervoso Central como espinha bífida, etc) que causam hipomotilidade fetal; ou extrínsecas que impedem o crescimento fetal, tais como a presença de gestação múltipla, malformações uterinas, oligohidrâmnios e posição do feto, nomeadamente a apresentação pélvica. A maioria das deformações envolve o sistema musculoesquelético, principalmente a nível das articulações quer pela incapacidade do feto de pontapear quer pela falta de espaço para se movimentar (Jones, 2003). O risco de recorrência é baixo, excepto se a deformação for causada por malformações ou massas uterinas maternas (Aase, 1992). Ao contrário das malformações que se mantêm fixas, as deformações com frequência corrigem-se espontaneamente após a remoção do stress mecânico. As deformações geralmente são isoladas sem atraso mental associado ou outros problemas médicos (Falk & Robin, 2004).

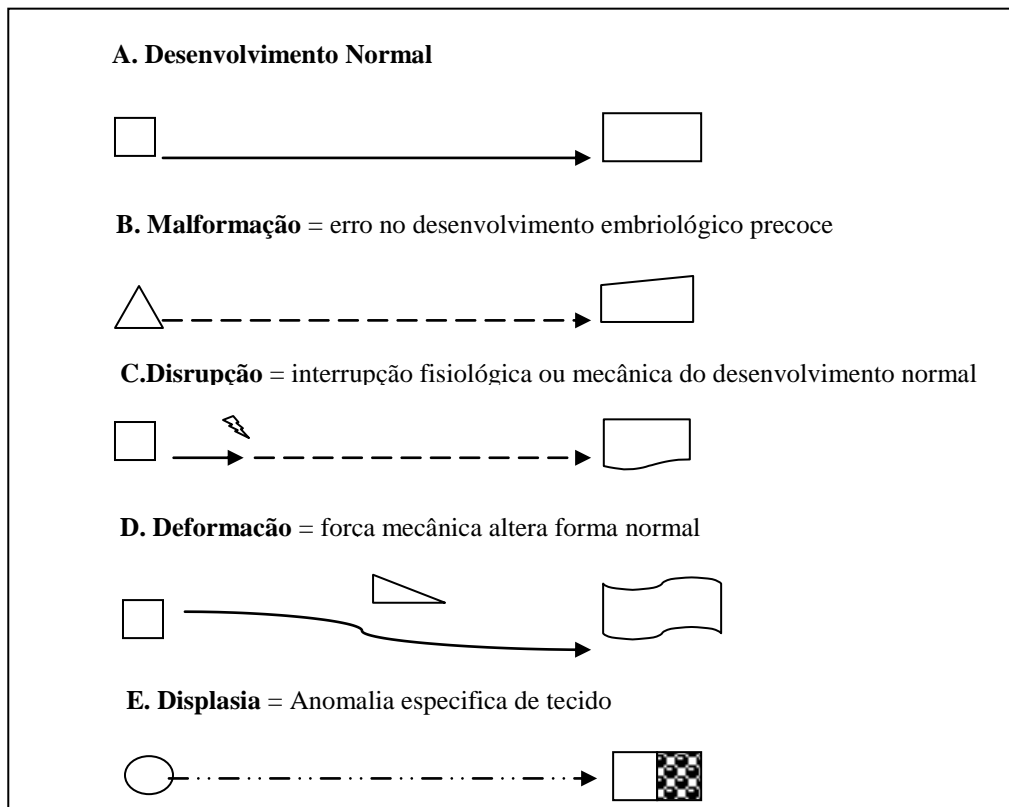


Figura 2- Categorias patogénicas das anomalias congénitas representadas de forma esquemática.

A *displasia* (Figura 2.E) refere-se à função ou organização anormal das células nos tecidos com o consequente resultado morfológico (Aase, 1992; Aytés, 2000; Jones, 2003). É o processo e a consequência da dishistogénese (Spranger et al, 1992).

As displasias podem ser localizadas ou generalizadas. As localizadas são geralmente defeitos primários e únicos no desenvolvimento, por exemplo hemangiomas, enquanto as generalizadas, tais como as do tecido conjuntivo, afectam várias estruturas pela distribuição do tecido. Muitas displasias generalizadas são o resultado de genes anormais e embora não se conheça a etiologia da maioria das localizadas é possível que reflectam uma mutação somática em tecidos específicos (Jones, 2003). As alterações dismórficas causadas pelas displasias com frequência não são evidentes ao nascimento,

surgindo durante os primeiros meses ou anos de vida. Ao contrário das malformações, deformações e disrupções, as displasias tendem a persistir, ou até mesmo piorar com a idade, pelo que o seu prognóstico depende da história natural, uma vez que não existe tratamento eficaz para a maioria destas condições (Aase, 1992).

As implicações das anomalias congénitas variam consideravelmente consoante a abrangência da situação clínica. Muitos defeitos são isolados afectando apenas um único órgão ou parte deste. Quando estão presentes mais do que um defeito é importante determinar como se relacionam entre si. Os grupos de alterações congénitas estão divididos em síndromes, sequências e associações (Falk & Robin, 2004).

O termo *Síndrome de múltiplas anomalias* é utilizado quando vários defeitos estruturais, ou seja erros anatomicamente não relacionados têm a mesma etiologia presumida (Hunter, 2002; Jones, 2003; Spranger et al, 1992). São considerados quando existem pelo menos três anomalias minor, ou mais que uma anomalia major, ou uma major e várias minor (Puri & Verma, 2004). Apenas uma das características pode, raramente, fornecer o diagnóstico em vez do conjunto dos vários defeitos específicos (Aase, 1992).

Embora ainda não se conheça a etiologia de muitas síndromes, a maioria é causada por anomalias cromossómicas, teratogénios (drogas, radiação, químicos, entre outros) ou por um único defeito génico dos padrões de herança mendeliana (Jones, 2003).

A *sequência* reflecte um padrão de múltiplas anomalias que ocorrem em cascata a partir de um defeito primário único na morfogénese precoce (Aytés, 2000; Jones, 2003), e que podem não parecer relacionados à primeira observação (Aase, 1992). Os

termos sequência de malformação, de deformação e de disrupção são usados para descrever o defeito inicial na sequência se for conhecido. Por exemplo, a sequência da Malformação de Robin é produzida por um único defeito inicial, a hipoplasia mandibular. Uma vez que a língua é pequena para a cavidade oral ocorre glossoptose bloqueando a oclusão do palato posterior causando fenda palatina (Jones, 2003).

A *associação* é a ocorrência não randomizada de múltiplas anomalias em dois ou mais indivíduos (Spranger et al, 1992). Difere da síndrome, pelo facto de não existir uma única etiologia identificada para explicar o padrão de anomalias que ocorrem em simultâneo (Levy & Marion, 2006).

O *complexo* ou campo de defeitos consiste em anomalias congénitas de estruturas localizadas proximamente ou em estado vulnerável num determinado estágio do desenvolvimento; a maioria dos casos tem origem heterogénea. São exemplos agenesia sagrada, malformação frontonasal (Falk & Robin, 2004).

O termo *variante da normalidade* é frequentemente aplicado às características físicas que pertencem ao extremo da configuração normal. Outros membros da família podem ter aspecto semelhante, embora menos evidente, e por isso ser difícil valorizar se a característica em questão é uma variante do normal (Aase, 1992).

Estudo da Dismorfologia

Embora existam centenas de síndromes de malformações a maioria é rara, podendo afectar apenas um indivíduo ou família. Não é, por isso, possível memorizar as características de cada síndrome e portanto uma boa abordagem diagnóstica metódica é fundamental para decifrar as características de uma criança com múltiplas malformações (Aase, 1992; Puri & Verma, 2004).

O estudo da dismorfologia não é muito diferente de outras situações clínicas. O diagnóstico deve ser baseado numa história clínica completa e num exame físico minucioso, associados a uma boa observação e avaliação das variantes normais da estrutura corporal (Puri & Verma, 2004). O paciente afectado denomina-se *probando* (Goméz, 2000).

Uma história clínica cuidada deve incluir dados da gravidez, parto e pós-natal imediato, história subsequente e história familiar.

Relativamente aos dados da gravidez deve-se inquirir a idade dos pais na altura da concepção, uma vez que idade materna, ou menos frequentemente paterna, avançadas podem estar associadas a maior risco de cromossomopatias; duração; história de abortos ou nados-mortos e consaguinidade dos pais (Aase, 1992; Goméz, 2000; Puri & Verma, 2004).

A mãe deve ser questionada quanto à exposição a possíveis teratogénios como fármacos (anti-epilépticos, anti-hipertensores, antidepressivos, anticoagulantes, etc), substâncias de adição (tabaco, álcool, cocaína, etc), procedimentos invasivos de diagnóstico pré-natal (biopsia coriónica, amniocentese, cordocentese, etc), infecções (grupo TORCH- Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes Virus) e episódios

febris. Também é importante investigar certas doenças maternas que ofereçam risco de anomalias para o feto, quer por risco teratogénico (diabetes e fenilcetonúria) quer por transmissão genética ao feto. É igualmente relevante averiguar a presença de anomalias uterinas maternas e a ocorrência de oligoâmnios ou polihidrâmnios (Aase, 1992; Gómez, 2000; Puri & Verma, 2004).

Quanto ao parto e período pós-natal imediato, deve-se inquirir qual a apresentação de nascimento; tipo de parto; peso e características da placenta, uma vez que esta pode fornecer o diagnóstico (infecções pré-natais, hidropsis não imune, etc.); e clínica do recém-nascido (vigor, anomalias evidentes, complicações, etc.) (Aase, 1992; Gómez, 2000; Puri & Verma, 2004).

Outro aspecto importante é avaliar a história subsequente ao nascimento, no caso de tratar-se de uma criança mais velha: crescimento físico, desenvolvimento psicomotor, saúde em geral, a idade do aparecimento do problema, taxa de progressão dos sintomas e sinais físicos do atraso de desenvolvimento ou com padrão anormal. Uma vez que existem síndromes com características muito suaves no início e que depois se tornam mais evidentes (Aase, 1992; Gómez, 2000; Puri & Verma, 2004).

A história familiar deverá incluir a construção de um “pedigree” ou árvore genealógica, que deve englobar pelo menos três gerações e proporcione de forma gráfica a relação entre os diferentes membros da família, nomeadamente história de consaguinidade e um resumo de algumas doenças que possam ter significado genético (Aytés, 2000; Gómez, 2000; Puri & Verma, 2004).

Um exame físico sistematizado e criterioso é fundamental para identificar malformações minor e major, distingui-las de deformações, disrupções, displasias, ou

até mesmo de variantes normais da estrutura corporal presentes na criança e num dos progenitores que não apresentem relevância clínica (Puri & Verma, 2004).

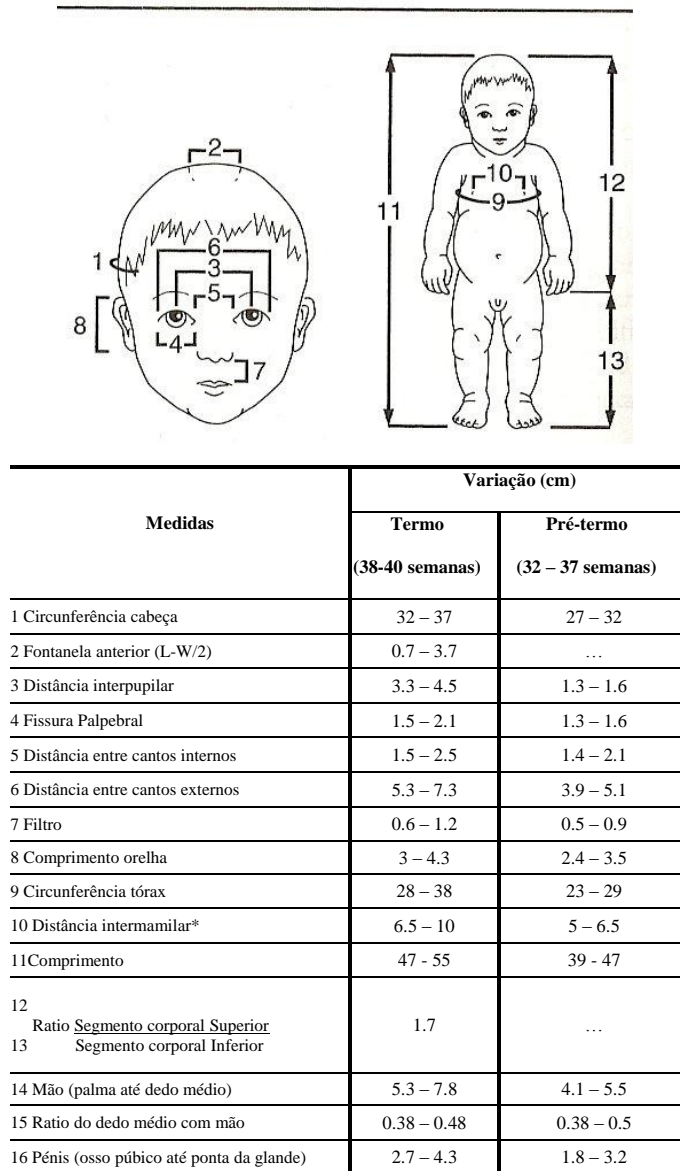
A exploração física da criança dismórfica, da mesma forma que de uma criança normal, deverá iniciar-se pela avaliação do aspecto geral (cor, estado nutricional, postura) seguida da descrição craniofacial, pescoço, tórax, abdómen, genitais externos, extremidades, pele e exame neurológico, avaliando sempre a simetria. Deverá ser prestada especial atenção a três zonas: craniofacial, extremidades e genitais externos (Goméz, 2000).

O exame cuidadoso da região craniofacial é muito importante para o diagnóstico de muitas síndromes de malformações congénitas. De acordo com a forma, a cabeça pode ser classificada em *normocefálica* quando é normal na forma e tamanho, *dolicocefálica* quando é longa e estreita, *braquicefálica* quando pequena e larga ou *plagiocefálica* quando assimétrica (Levy & Marion, 2006).

A face deve ser dividida em quatro regiões. A *fronte* deve ser observada no seu aspecto geral; pode apresentar proeminência (acondroplasia) ou possuir aparência em declive (característica da microcefalia primária); e o contorno e linha de implantação capilar. A *face média*, que se estende desde as sobrancelhas até ao lábio superior e desde os cantos externos dos olhos até às comissuras labiais pode evidenciar características relevantes. A distância entre os cantos internos e interpupilar diminuída (hipotelorismo) ou aumentada (hipertelorismo), assim como o comprimento e obliquidade da fenda palpebral e a presença de pregas epicânticas são características peculiares de algumas síndromes (Figura 3) (Baumann, 2001; Levy & Marion, 2006).

Na *região malar*, que se estende desde as orelhas à face média, deve-se observar e caracterizar as orelhas quanto ao tamanho (medida de acordo com tabelas adequadas a

cada idade), forma, posição (orelhas de implantação baixa estão abaixo de uma linha imaginária traçada desde o canto externo do olho até à proeminência occipital) e orientação (Baumann, 2001; Levy & Marion, 2006).



*A distância intermamilar não deve exceder 25% circunferência do tórax

Figura 3- Medidas Neonatais. (adaptado de Elias)

Na *região mandibular*, área desde a porção inferior das orelhas até ao queixo, contornada pela mandíbula, deve ser verificada a presença de micrognatia (mandíbula de dimensões reduzidas) (Baumann, 2001; Levy & Marion, 2006).

Muitas síndromes apresentam malformações congénitas das extremidades. A presença de contracturas articulares pode sugerir disfunção neuromuscular ou deformações intrauterinas. O exame das mãos poderá revelar anomalias major como polidactilia (presença de dedos supranumerários), oligodactilia (dedos em número inferior), sindactilia (dois ou mais dedos unidos) ou amputação. Anomalias minor como sindactilias parciais, clinodactilia (dedo arqueado que curva para junto ou para longe dos restantes), camptodactilia (dedo arqueado ou posicionado em flexão) ou os padrões de dermatoglifos palmares, entre outros, também devem ser observados com alguma atenção uma vez que podem fornecer pistas para diagnóstico de determinadas síndromes (Baumann, 2001; Levy & Marion, 2006).

As anomalias dos órgãos genitais externos são mais facilmente observados no sexo masculino que no feminino. A criança do sexo masculino pode evidenciar micropenis (que deve ser medido e comparado com medidas relacionadas com a idade), criptorquidia, hipospádias, escroto de aspecto anormal, entre outros. Genitais ambíguos frequentemente estão associados a problemas endocrinológicos, a alterações cromossómicas ou são secundários a múltiplas síndromes (Baumann, 2001; Levy & Marion, 2006).

O exame deve ser ainda complementado com somatometria e registo dos percentis de acordo com idade e sexo (Hunter, 2002). Para além disso, o exame físico

deverá prestar especial atenção à detecção de pequenas anomalias estruturais que devem ser comprovadas por medidas antropométricas, porque estas em conjunto podem fornecer importantes indícios para o diagnóstico (Figura 3) (Aase, 1992; Puri & Verma, 2004).

Atraso no desenvolvimento psicomotor e atraso mental são característicos de várias síndromes, bem como a ausência de audição e visão (Aytés, 2000).

Em algumas situações poderá ser útil o exame físico de alguns elementos da família do paciente ou pedir informações clínicas de outros especialistas com quem o familiar tenha sido consultado, avaliado ou fotografado (Goméz, 2000).

Para o diagnóstico e seguimento do paciente é fundamental fotografar o paciente, não só para comparação com os outros pacientes mas também para avaliar a evolução das suas características e datar a idade do seu surgimento (Goméz, 2002; Hunter, 2002).

Estudos Complementares de Diagnóstico

Em muitos indivíduos com dismorfias ou aparência anormal, com ou sem atraso mental, só a história clínica e o exame objectivo não fornecem o diagnóstico da síndrome. Por vezes, pode ser necessário recorrer a outros especialistas, como cardiologistas, radiologistas, endocrinologistas, etc, ou recorrer a técnicas e exames complementares de diagnóstico, como cariótipo, análise bioquímica de sangue e urina e de culturas celulares, estudos radiológicos, estudos moleculares (Goméz, 2000).

As investigações a serem realizadas devem ser de acordo com as alterações encontradas, sendo a citogenética o principal meio de diagnóstico na dismorfologia (Hunter, 2002).

Uma análise cromossômica está indicada nas seguintes situações: na presença de uma alteração cromossômica típica definida, por exemplo, síndrome de Down ou síndrome de Edwards; na presença de quatro características: atraso mental, atraso no crescimento, malformações e outras alterações dismorfológicas; características de duas ou mais síndromes; malformações conhecidas com elevada associação a alteração cromossômica como a holoprosencefalia¹ ou em criança com dismorfismo não característico e sem diagnóstico estabelecido (Levy & Marion, 2006; Puri & Verma, 2004).

A análise citogenética convencional permite obter preparações de cromossomas de qualquer tecido em divisão, fazendo com que as células parem na metafase, estágio do ciclo celular em que os cromossomas se encontram condensados ao máximo. Os tecidos mais utilizados são amniócitos ou vilosidades coriônicas para testes pré-natais e sangue, medula óssea ou fibroblastos cutâneos para estudos pós-natais. As células são isoladas em metafase ou prometáfase e tratadas quimicamente ou enzimaticamente a fim de revelar as bandas cromossômicas, obtendo-se assim o cariótipo (Hassold & Schwartz, 2006).

O cariótipo é a disposição visual cromossômica de uma célula que indica o número de cromossomas, suas dimensões, forma e disposição (Stedman's). A análise do número de cromossomas numa célula e a distribuição das bandas em cada cromossoma permitem visualizar anomalias numéricas ou estruturais (Hassold & Schwartz, 2006), nomeadamente translocações não equilibradas, duplicações e deleções (Falk & Robin, 2004).

¹ Holoprosencefalia resulta da clivagem desequilibrada do prosencéfalo embrionário resultando num espectro variado de características faciais, característico de alterações dos cromossomas 2,3,7,13,18 e 21(Stedman's).

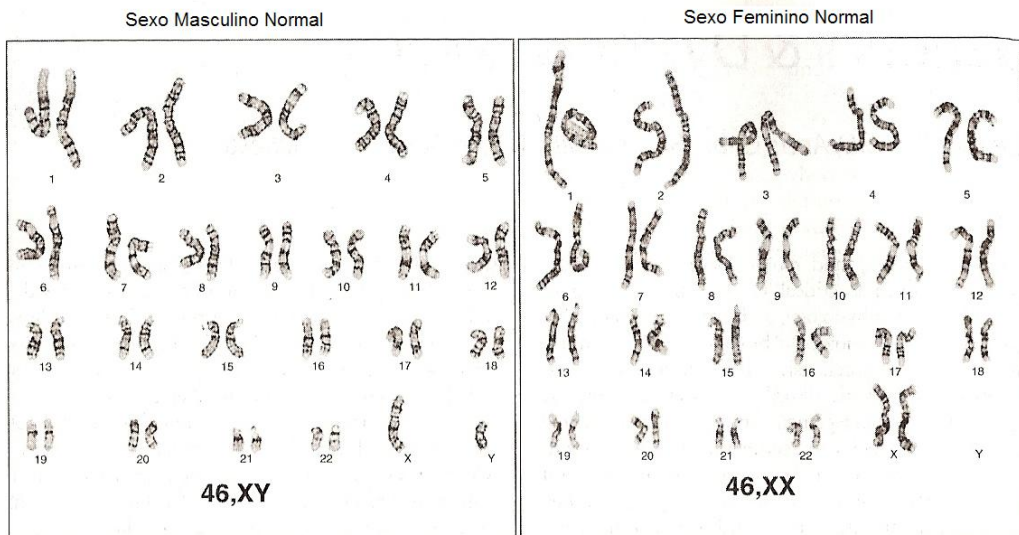


Figura 4- Cariótipo Humano Normal; masculino e feminino. (adaptado de Elias)

Nos casos em que existe forte suspeita de alteração cromossômica, mas o cariótipo é normal, a análise Fluorescente In Situ Hybridization *F.I.S.H.* está indicada (Puri & Verma, 2004).

A *F.I.S.H.* é uma técnica e método adjunto na análise citogenética molecular, onde uma sonda ADN é marcada com corante fluorescente e aplicada em núcleos em interfase ou em metafase ligando-se à sua sequência complementar e marcando um cromossoma específico que pode depois ser visualizado usando um microscópio fluorescente. Esta técnica pode revelar translocações complexas e deleções subtis que não são logo descobertas com o cariótipo de rotina (Hassold & Schwartz, 2006; Stedman's).

Existem três técnicas *F.I.S.H.* habitualmente aplicadas no estudo da dismorfologia: as provas específicas para um locus (a posição física do gene no cromossoma), podem ligar-se a um segmento do ADN específico num determinado cromossoma; a coloração específica de um cromossoma inteiro; e provas específicas para as regiões subteloméricas dos braços curto (p) e longo (q) de cada cromossoma, ricas em genes submetidos a frequentes deleções (Hunter, 2002).

A análise directa do ADN pode ser aplicada para identificar mutações específicas. Usando a *Polimerase Chain Reaction*, PCR, um gene específico pode ser amplificado e analisado (Levy & Marion, 2006).

Os estudos imagiológicos têm um papel importante na avaliação de crianças com características dismórficas externas e também devem ser utilizados para pesquisa de malformações internas que possam estar associadas. A Radiografia, a Tomografia Computorizada, a Ecografia ou Ressonância Magnética estão indicados em casos com cabeça dismórfica, tais como craniosinostose², microcefalia, macrocefalia ou síndromes associadas a atraso mental (Levy & Marion, 2006; Puri & Verma, 2004). A ecografia também tem interesse a nível abdominal, para pesquisa de malformações do rim, baço e fígado (Levy & Marion, 2006).

A ecocardiografia e o electrocardiograma devem ser realizados em todas as crianças com sintomas ou sinais cardíacos no exame físico ou em síndromes em que as malformações cardíacas sejam frequentes (Levy & Marion, 2006; Puri & Verma, 2004). Estudos metabólicos, particularmente aminoácidos e ácidos orgânicos, têm especial interesse quando estão presentes cataratas, córnea turva, convulsões resistentes, organomegalias ou coma (Puri & Verma, 2004).

Diagnóstico

Para chegar a um diagnóstico é preciso fazer uma observação minuciosa do *probando*, uma avaliação e processamento da informação obtida. O diagnóstico pode ser feito com base na primeira impressão, principalmente nas síndromes bastante conhecidas e dependendo da experiência do clínico. No entanto, antes de se aceitar o

² Craniosinostose é a ossificação prematura do crânio e obliteração das suturas. (Stedman's)
Ana Rita Marta, FCS -UBI

rápido diagnóstico pela primeira observação é necessário proceder a avaliação adicional (Puri & Verma, 2004).

O diagnóstico em geral ocorre por um processo de estágios. Algumas características mais evidentes são seleccionadas da história e exame físico e deve ser feito um diagnóstico diferencial baseado nestas características e pela consulta de livros de texto como por exemplo *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations* (Jones (eds), 1998) ou usando bases de dados de dismorfologia. A singularidade da combinação de duas características pode fornecer o diagnóstico. Estas características devem ser comparadas com fotografias e descrições de casos publicados em artigos. Deve-se ter em atenção a variabilidade inerente a cada síndrome dismórfica, uma vez que nem todas as características de uma síndrome estão presentes em cada caso (Puri & Verma, 2004).

A obtenção de um diagnóstico é importante por várias razões: fornecer à família uma explicação para as anomalias congénitas e dissipar sentimentos de culpa para o problema; permitir ao clínico antecipar-se aos problemas médicos associados a síndromes com história natural conhecida; proporcionar um rastreio adequado e permitir um aconselhamento genético para que os progenitores conheçam o risco de recorrência da síndrome em filhos futuros e sempre que possível um diagnóstico pré-natal adequado (Levy & Marion, 2006).

O diagnóstico permite também que o clínico forneça material informativo e educativo às famílias acerca da síndrome e contactos com grupos ou organizações de apoio a síndromes particulares, que podem ser extremamente úteis no apoio psicológico e social destas crianças e famílias.

Aconselhamento Genético

Quando uma criança nasce com alterações congénitas é importante esclarecer a família para que possam tomar decisões informadas.

O aconselhamento genético é o processo educacional que procura assistir os indivíduos afectados ou em risco para perceber a natureza do problema genético, a sua transmissão e as opções disponíveis de tratamento e planeamento familiar (Hall, 2003). O aconselhamento genético deve ser baseado nos princípios genéticos, na capacidade de reconhecer e diagnosticar doenças genéticas e síndromes raras, conhecimento da sua história natural e seu risco de recorrência (Hall, 2003).

Existem três grandes situações nas quais o aconselhamento genético é particularmente importante. A primeira é o diagnóstico pré-natal de uma doença genética ou anomalia congénita que necessita de informação urgente porque a família deve decidir continuar ou terminar a gravidez. A segunda ocorre quando uma criança nasce com anomalia congénita ou defeito genético; apresenta atraso mental ou de desenvolvimento, alterações de estatura ou de crescimento, o que também requer informação urgente, uma vez que determinadas decisões como que suporte deve ser dado à criança e quais tratamentos devem ser prestados tem de ser tomadas. A terceira ocorre numa idade mais tardia quando é feito um diagnóstico com implicações genéticas, quando um casal planeia ter um filho e existe história familiar de doença genética, ou quando um adolescente ou jovem-adulto tem história familiar de doença genética com início no início da vida adulta (Hall, 2003; Tavares, 2005).

Diagnóstico pré-natal

Existem algumas situações que aumentam a probabilidade de uma gestação com alterações cromossómicas e que podem ser estudadas durante a gestação através do

Diagnóstico Pré-Natal (DPN). O DPN abrange todas as actividades pré-natais que têm como objectivo o diagnóstico de um defeito congénito, como por exemplo trissomia 21 ou 18 entre outras (Tavares, 2005).

As anomalias detectadas ou o rastreio positivo do aumento da translucência da nuca por ecografia de rotina, que abrange quase todas as grávidas, podem levantar suspeitas de anomalias genéticas a confirmar por outros métodos de DPN (Tavares, 2005). Cerca de 50% das síndromes conhecidas associadas a grandes malformações congénitas (cardíacas, renais, intestinais, membros, parede abdominal e fendas orais) podem ser detectadas numa ecografia pré-natal anormal. No entanto, a percentagem de detecção varia com o tipo de síndrome e com as diferentes políticas de rastreio pré-natal de cada país (Stoll & Clementi, 2003).

O Rastreio Bioquímico no soro materno é útil para detectar situações anómalas em grávidas sem indicação clássica para DPN (Tavares, 2005). Este quando realizado no segundo trimestre de gravidez possibilita detectar o risco de Distúrbios do Tubo Neural (DTN) ou de alterações cromossómicas como a trissomia 18 e 21. É um rastreio quadruplo que mede os níveis de Alfa-fetoproteína (aumentada nos casos de DTN e diminuída nas cromossomopatias), Estriol Não Conjugado (μE3), Inibina A, e Fracção β da Gonadotrofina Coriónica Humana livre (β -HCG). No caso da trissomia 18 estes últimos três encontram-se diminuídos, enquanto na trissomia 21 a β -HCG está aumentada. No primeiro trimestre apenas têm valor a β -HCG e a Proteína Plasmática associada à gravidez (PAPP-A) que não medem o risco de DTN. Embora o rastreio bioquímico negativo não elimine a possibilidade de DTN e cromossomopatias diminui as indicações para amniocentese (Levy & Marion, 2006).

A idade materna avançada (superior a 35 anos) é uma das indicações mais comuns para DPN isto porque o risco de concepção de uma criança com uma trissomia 21, 18 e 13 e de 47XXY aumenta com a idade materna (Hassold & Schwartz, 2006;Tavares, 2005). Outras indicações para DPN são: uma concepção anterior com anomalia cromossómica do tipo trissomia livre, de pais cromossómicamente normais porque esta situação confere um risco adicional estimado em cerca de 1% para uma gestação subsequente, ou nos casos de abortamentos espontâneos porque são frequentemente devido a anomalias cromossómicas e por isso há que determinar o risco de recidiva e, se indicado em futuras gestações. Nos progenitores com anomalia cromossómica estrutural ou mosaicismo cromossómico também é importante o DPN porque existe um risco aumentado de anomalia cromossómica num descendente (Tavares, 2005).

Para realização de Diagnóstico Pré-Natal são usadas diversas metodologias em diferentes etapas da gestação, destacando-se entre outras o estudo das vilosidades coriônicas e o estudo do líquido amniótico.

O estudo das vilosidades coriônicas colhidas por biópsia transabdominal ou transcervical às 9-12 semanas de gestação permite obter grande quantidade de material fetal, pelo que é de eleição para estudos de ADN e bioquímicos e também para o cariótipo (Tavares, 2005), no entanto, apresenta elevado risco de abortamento (Levy & Marion, 2006).

O DPN por cultura de fibroblastos do Líquido Amniótico (substituição das células da pele fetal por um epitélio estratificado maduro cerca das 16 semanas), ou seja a Amniocentese, é um método de rotina de ampla experiência para o estudo citogenético com percentagem de insucesso reduzida (inferior a 0,1%). Também possibilita estudos

bioquímicos ou de ADN e apresenta menor risco de abortamento que o estudo das vilosidades coriónicas (Levy & Marion, 2006; Tavares, 2005).

A metodologia a utilizar no DPN depende, primeiro que tudo, da indicação para o estudo: citogenética, quando existe risco aumentado de anomalia cromossómica (como idade materna avançada e resultado positivo em rastreio pré-natal); ou biologia molecular quando está em causa uma doença genética (Tavares, 2005).

Cromossoma 18

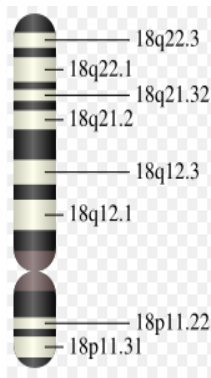


Figura 5- Representação esquemática do Cromossoma 18.

O cromossoma 18 (Figura 5) possui cerca de 76 milhões de pares de bases e representa aproximadamente 2,7% do total de ADN nas células. Contém cerca de 300 a 500 genes (Genetics Home Reference).

O cromossoma 18 parece ser o cromossoma com menor densidade de genes codificadores de proteínas conhecido, o que poderá explicar a razão pela qual fetos com três cópias deste cromossoma podem, apesar de malformações graves, sobreviver até ao nascimento (Nusbaum et al, 2005).

Segundo a Chromosome 18 Registry and Research Society existem cinco grandes síndromes associadas ao cromossoma 18: a trissomia 18, a qual pode ser completa, parcial ou em mosaico; a deleção do braço curto (18p-); a deleção do braço longo (18q-); o anel 18; e a tetrassomia 18p ou isocromossoma 18p. Em cada síndrome existe uma grande variedade de características e diversos graus de gravidade.

Alterações mais frequentes do Cromossoma 18 associadas a Síndromes Dismorfológicas

Trissomia do Cromossoma 18

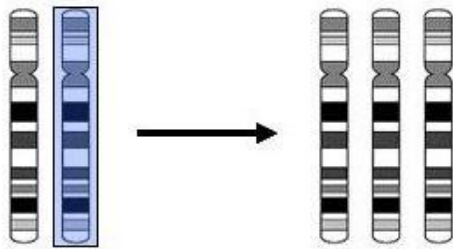


Figura 6- Ideograma representativo da trissomia 18. Houve duplicação do cromossoma com sombra azul. (adaptado de Chromosome 18 Registry and Research Society)

Existem três tipos básicos de trissomia do cromossoma 18: completa, parcial ou em mosaico (Tucker et al, 2007).

A trissomia completa do cromossoma 18, ou Síndrome de Edwards, resulta de três cópias completas do cromossoma 18 em todas as células do organismo (Tucker et al, 2007). Foi descrita pela primeira vez em 1960 por Edwards (Koiffmann & Gonzalez, 1992; Pont et al, 2006). É a segunda trissomia autossômica mais frequente em recém-nascidos, após a trissomia 21, com uma incidência variando entre 1 em 3000 a 1 em 8000 nados-vivos (GOC et al, 2006; Lin et al, 2006).

Devido à sua elevada mortalidade intra-uterina no primeiro e segundo trimestre de gestação, de cerca de 95%, a sua prevalência é consideravelmente superior (Levy & Marion, 2006; Papp et al, 2007). A prevalência da trissomia depende de vários factores, incluindo a distribuição da idade materna numa população, a frequência de abortamentos espontâneos, a frequência e características das mães que fazem diagnóstico pré-natal e terminação electiva da gravidez (Crider et al, 2008).

É mais frequente em filhos de mães de idade avançada (Crider et al, 2008), chegando a atingir 1em 500 mulheres com 43 anos sendo o risco de recorrência de 0,5% (Kelly et al, 2002). O sexo feminino é o mais afectado (Crider et al, 2008; Parker et al, 2003), o que se poderá dever em parte à maior mortalidade intra-uterina do sexo masculino (Morris & Savva, 2008). Em 95-96% casos corresponde a uma trissomia completa, produto da não disjunção cromossómica. A trissomia parcial e o mosaicismo de trissomia podem apresentar um fenótipo incompleto com algumas das anomalias típicas do Síndrome de Edwards (Aytés, 2000).

A Trissomia ocorre pela não disjunção meiótica materna em cerca de 90% dos casos, não disjunção meiótica paterna em cerca de 5% casos e translocação paterna em menor frequência (Chen et al, 2005; Papp et al, 2007; Yang et al, 2005).

Ainda não se identificou uma região cromossómica única responsável pela síndrome, sendo necessária a duplicação das zonas 18q12-21 e 18q23 para se produzir o fenótipo típico da síndrome de Edwards, tendo a zona 18q12.3- q21.1 forte influência



Figura 7- Aspecto geral do recém-nascido com trissomia 18. Notar micrognatía e occipital proeminente.

no atraso mental (Aytés, 2000).

Por causa das malformações estruturais, os pais frequentemente optam por terminar a gravidez depois do diagnóstico pré-natal. Estima-se que cerca de 40% das gestações de trissomia 18 terminem electivamente (Pont, 2006).

A maioria dos recém-nascidos, sem diagnóstico pré-natal, é diagnosticada ao nascimento devido à sua instabilidade clínica e malformações típicas (Pont, 2006).

São característicos desta síndrome malformações congénitas graves, atraso mental profundo, bem como elevada taxa de mortalidade infantil (Goc, 2006), que podem ser bons indícios para o diagnóstico de Trissomia 18 nos primeiros dias de vida (Lin et al, 2006).

Os recém-nascidos geralmente apresentam peso ao nascimento diminuído (cerca de 2340g), choro fraco, hipotonia, hipoplasia da musculatura esquelética e do tecido adiposo subcutâneo, diminuição da resposta a estímulos sonoros (Aytés, 2000; Koiffmann & Gonzalez, 1992).

O crânio é dismórfico, apresentando um diâmetro bifrontal diminuído e o occipital saliente (dolicocefálico); as fontanelas podem ser amplas e a microcefalia pode estar presente (Figura 7 e Figura 8). Podem estar ainda presentes defeitos oculares tais como opacidade corneana, cataratas e coloboma da íris. A face é triangular com fronte alta e ampla. As fendas palpebrais são estreitas, o nariz é pequeno, a boca é pequena com palato ogival, pode existir fenda palatina e do lábio. Micrognatia também está



Figura 8- Fácies característico da trissomia 18. Notar occipital proeminente, fenda palpebral pequena, posição e forma das orelhas, nariz pequeno e micrognatia.

presente. As orelhas são displásicas, desenroladas e com a parte superior em ponta, e com implantação baixa (Figura 7 e Figura 8) (Aytés, 2000; Bruns, 2008; Hinojal et al, 2005; Kelly et al, 2002; Koiffmann & Gonzalez, 1992).

É característico um pescoço curto com excesso de pelo, esterno curto, mamilos hipoplásicos, com espaço intermamilar aumentado, presença de onfalocelo, hérnia

inguinal, (Aytés, 2000; Pont, 2006), diástase dos músculos rectos, pélvis estreita e limitação da abdução das articulações coxo-femorais (Figura 11) (Hinojal et al, 2005; Koiffmann & Gonzalez 1992).

As extremidades apresentam características muito particulares: mãos hipoplásicas com tendência a punhos fechados, com dificuldade na abertura e com o segundo dedo sobre o terceiro e o quinto sobre o quarto (Figura 9 e Figura 11). Os pés também são hipoplásicos, o calcanhar é proeminente, “pé em taco de golf”, com primeiro dedo curto e em flexão dorsal



(Figura 10 e Figura 11). Pode também estar presente hipoplasia ou aplasia radial e

Figura 10- Pé característico da trissomia 18. Notar calcanhar proeminente, "pé em taco de golf". (adaptado de Koiffmann & Gonzaléz, 1992)

sindactilia dos segundos e terceiros dedos dos pés (Aytés, 2000; Kelly et al, 2002; Koiffmann & Gonzalez, 1992; Lebel et al, 2006).

A nível urogenital é frequente criptorquidia no sexo masculino e hipertrofia do clítoris com hipoplasia dos grandes lábios no sexo feminino (Figura 11) (Aytés, 2000; Koiffmann & Gonzalez, 1992).

Um amplo espectro de malformações congénitas afectando cérebro, coração, rins e aparelho digestivo pode estar presente (Koiffmann & Gonzalez, 1992).

Entre as malformações do Sistema Nervoso Central estão descritas hipoplasia / aplasia do corpo caloso, agenesia do septum pellucidum, hidrocefalia e espinha bífida (Aytés, 2000; Koiffmann & Gonzalez, 1992; Limongelli et al, 2008; Pont, 2006). Outras

anomalias também descritas são a hipoplasia cerebelar, edema cerebral, aumento da cisterna magna, quistos dos plexos coroideus e dilatação ventricular (Lin et al, 2006).

Entre as malformações cardíacas, presentes em 90% casos e quase sempre responsáveis pela mortalidade do recém-nascido, salientam-se os defeitos do septo ventricular como a comunicação interventricular com afectação de múltiplas válvulas e a persistência do canal arterial, havendo também defeitos do septo auricular e hipertensão pulmonar com alguma frequência (Koiffmann & Gozalez, 1992; Aytés, 2000; Pont, 2000; Limongelli et al, 2008; Lin et al, 2006). Também estão descritas estenose pulmonar, coarctação da aorta, transposição de grandes vasos, tetralogia de Fallot e artéria coronária anómala (Aytés, 2000; Bruns, 2008; Goc, 2006; Kelly et al, 2002).

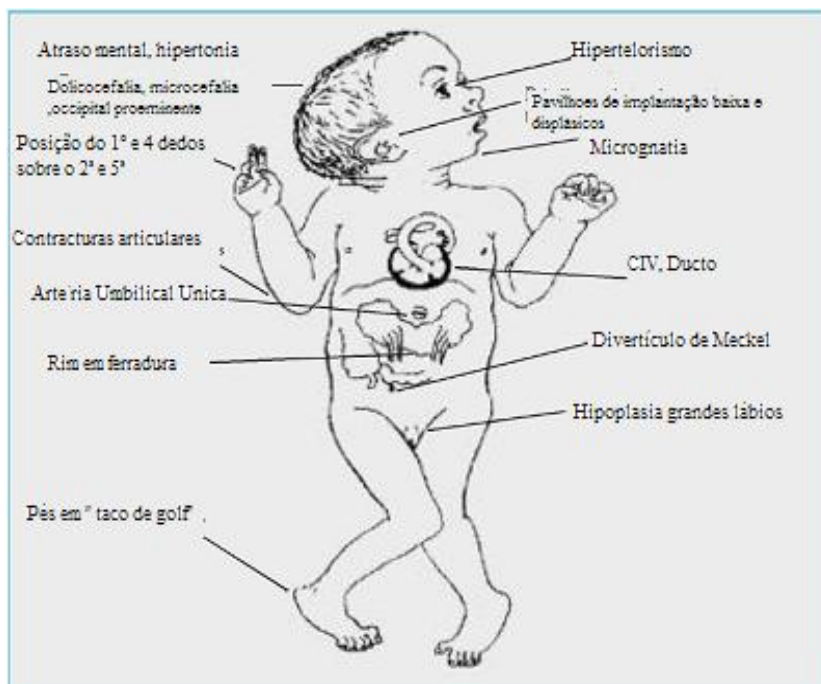


Figura 11- Fenótipo Geral da Síndrome de Edwards. (adaptado de Aytés, 2000)

A nível do aparelho gastrointestinal destacam-se divertículo de Meckel, pâncreas ectópico, fixação incompleta do cólon, ânus anterior, atresia anal, fistula traqueo-esofágica e hérnia diafragmática (Aytés, 2000; Goc, 2006; Pont, 2000).

Também são frequentes a nível nefro-urológico: rim em ferradura, rim ectópico, hidronefrose, duplicação de ureteres e rim poliúístico (Figura 11) (Aytés, 2000; Goc, 2006).

A mortalidade é 95% no primeiro ano de vida e 2% aos 5 anos e está relacionada com a gravidade das malformações (Aytés, 2000; Kelly et al, 2002). Os estudos que têm sido feitos apresentam uma sobrevivência mediana 14,5 dias (Rasmussen et al, 2003). O sexo feminino apresenta maior taxa de sobrevivência, cerca de mais um mês que o sexo masculino (Aytés, 2000; Kelly et al, 2002; Lin et al, 2006; Rasmussen et al, 2003).

Há autores que apresentam como causas principais de mortalidade as cardiopatias congénitas, apneias e pneumonias (Aytés, 2000), outros apresentam a apneia e a suspensão do tratamento, referindo que a presença de defeito cardíaco congénito não está relacionada com a mortalidade precoce (Rasmussen et al, 2003).

A maioria dos pacientes não ultrapassa a infância, mas uma pequena percentagem pode sobreviver até à segunda ou terceira décadas de vida (Hinojal et al, 2005; Kelly et al, 2002; Limongelli et al, 2008; Pont, 2000; Rasmussen et al, 2003; Shanske, 2006). Nestes pacientes as causas de morte não são apneia, cianose episódica ou sepsis, mas sim as cardiopatias congénitas e complicações relacionadas. (Limongelli et al, 2008).

Não se conhecem com exactidão os factores que possam contribuir para uma sobrevivência mais prolongada nos casos de maior longevidade, no entanto, alguns

autores sugerem que a ausência de malformações cardíacas possa estar associada maior expectativa de vida, outros associam aos mosaicismos e trissomias parciais, e outros ainda associam a formas de tratamento mais agressivas desde o nascimento (Rasmussen et al, 2003). São também referenciados como importantes factores para uma maior longevidade o grau de cuidados e dedicação à criança, aspectos psicológicos e apoio social (Hinojal et al, 2005).

Nos que sobrevivem mais de um ano de vida os problemas mais frequentes são: dificuldade de alimentação, sendo necessário recorrer a alimentação por sonda ou recorrer a gastrostomia; escoliose; obstipação com necessidade de enemas; infecções, nomeadamente pneumonias, otites e infecções urinárias; e atraso profundo no desenvolvimento psicomotor (Aytés, 2000; Hinojal et al, 2005).

Alguns dos sobreviventes podem expressar algumas palavras e podem comunicar, e cerca de 50% destes pacientes também apresentam perda auditiva, pelo que a avaliação auditiva pode ser necessária. As consultas de ortopedia também são necessárias para cifose e escoliose (Kelly et al, 2002).

A assistência a estes recém-nascidos é um assunto com alguma controvérsia. Tem sido proposto a prestação de cuidados intensivos como a resuscitação cardio-respiratória, suporte ventilatório, mas devido à letalidade e atraso mental severo também tem sido argumentado que o tratamento deve ser individualizado e o tratamento intensivo deve ser considerado em pacientes que se espera uma maior sobrevivência e melhor qualidade de vida por esse tratamento (Kosho et al, 2006).

Podem ser oferecidas intervenções cirúrgicas cardíacas paliativas para correcção dos defeitos cardíacos, tratamento agressivo para insuficiência cardíaca e respiratória e para infecções severas (Aytés, 2000), embora muitas vezes sejam postas em questão nos

recém-nascidos com malformações graves, atraso mental profundo e expectativa de vida muito reduzida (Goc et al, 2006).

Embora a maioria dos pacientes com Síndrome de Edwards morra nas primeiras semanas de vida, é importante reconhecer que uma pequena mas notável percentagem poderá sobreviver no primeiro ano, o que significa que a trissomia 18 não é absolutamente fatal (Lin et al, 2006).

Trissomia Parcial

A trissomia parcial ocorre quando um segmento do cromossoma está presente em triplicado, resultando frequentemente de uma translocação equilibrada presente num dos progenitores. Este tipo de trissomia corresponde apenas a 2% das trissomias do cromossoma 18. Estes pacientes apresentam um fenótipo variado, determinado pelo segmento triplicado e pelo material perdido devido à translocação não equilibrada (Tucker et al, 2007).

Mosaicismo trissomia 18

O mosaicismo da trissomia 18 ocorre quando trissomia 18 e linha celular normal coexistem no mesmo indivíduo. As características clínicas variam desde um fenótipo de trissomia 18 completa com morte precoce até fenótipo normal sem dismorfologia e adultos férteis (Tucker et al, 2007).

Intelectualmente, os indivíduos podem apresentar desde um atraso mental profundo, inteligência normal e até acima do normal (Tucker et al, 2007).

A correlação entre a variabilidade clínica de células trissômicas nos diferentes tecidos do corpo é um assunto com algumas divergências. Em alguns estudos efectuados não se encontrou correlação entre as características físicas e intelectuais com a percentagem de células com trissomia 18 quer nos leucócitos periféricos quer nos fibroblastos da pele (Tucker et al, 2007). Em contraste, outros trabalhos descrevem que no mosaicismo com trissomia pura nos linfócitos periféricos existem severas dificuldades de aprendizagem e atraso do desenvolvimento, e pacientes com menor percentagem de células trissômicas apresentem inteligência normal (Slavotinek et al, 2003).



Figura 12- Mosaicismo de trissomia 18 em paciente com 1 ano e 7 meses. **Notar sobrancelhas arqueadas, nariz e boca pequenos filtro longo e micrognatia.** (adaptado de Slavotinek et al, 2003)

A etiologia ainda é desconhecida. Parece haver uma correlação com idade materna superior a 35 anos, uma vez que está bem descrito que a idade materna avançada está relacionada com um risco aumentado de não disjunção cromossômica nos filhos, ou paterna superior a 40 anos (Tucker et al, 2007).

Nos casos descritos na literatura o diagnóstico surge como um achado, nomeadamente após apresentarem abortos de repetição ou filhos com trissomia 18 completa, uma vez que grande parte destes apresenta fenótipo e inteligência perfeitamente normal que não supõem qualquer alteração cromossômica. Alguns indivíduos foram identificados apenas por apresentarem abortos de repetição ou após terem filhos com trissomia 18 completa. Outros apresentaram atraso mental grave, características dismórficas ou outras complicações médicas sugestivas de alterações cromossômicas tais como miocardiopatias congénitas (Tucker et al, 2007).

Os achados físicos nestes indivíduos têm sido heterogêneos (Figura 12 e Figura 13), mas algumas características foram encontradas em vários indivíduos, nomeadamente assimetria facial e/ou assimetria no comprimento dos membros, escoliose e/ou cifoescoliose e alterações pigmentares da pele semelhantes a hipomelanose de Ito (Slavotinek et al, 2003).

Alguns traços fenotípicos encontrados com mais frequência nestes indivíduos com dismorfias são microcefalia, alterações da forma e implantação das orelhas, micrognatia, aumento do arco do palato (Tucker et al, 2007), também presentes nos indivíduos com trissomia completa. Braquidactilia (dedos curtos) ou quinto dedo pequeno, dedos pontiagudos, clinodactilia do quinto dedo e unhas hipoplásicas estão entre as anomalias digitais mais comuns (Slavotinek et al, 2003).

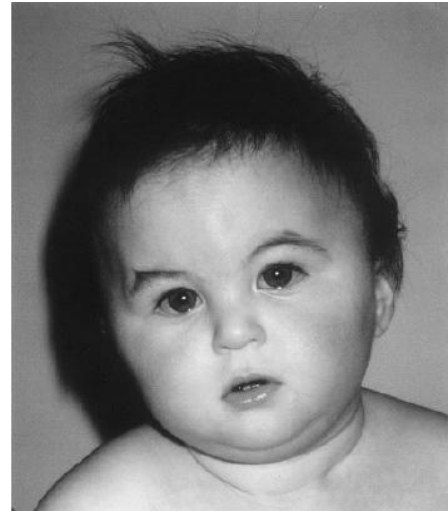


Figura 13- Mosaicismo de trissomia 18 em paciente com 2 anos. Notar fissuras palpebrais pequenas viradas para baixo e de implantação profunda; nariz pequeno de base larga e boca pequena. (adaptado de Slavotinek et al. 2003).

São descritos ainda defeitos do septo ventricular e estenose pulmonar, mas outras malformações cardíacas e renais têm sido incongruentes. O desenvolvimento sexual também não é muito previsível, havendo descrição de macrogenitalia, hipoplasia genital, hipogonadismo e falência ovárica precoce, contrastando com o desenvolvimento sexual e fertilidade normais descritas noutros casos (Slavotinek et al, 2003; Tucker et al, 2007).

Outras características descritas são idade óssea atrasada, infecções respiratórias e otites médias agudas frequentes (Tucker et al, 2007).

A nível do desenvolvimento psicomotor, estão descritos fraca sucção, atraso no desenvolvimento, na linguagem e na puberdade (Tucker et al, 2007).

Embora existam alguns casos excepcionais, a maioria dos casos de mosaicismo tem uma sobrevivência maior quando comparada com a trissomia completa (Tucker et al, 2007).

O estudo isolado do cariótipo não tem permitido prever o fenótipo e inteligência nem prever a sobrevivência (Tucker et al, 2007).

Relativamente à descendência destes pacientes, estão descritos casos cujos filhos possuem trissomia 18 completa, mosaicismo de trissomia 18 ou são completamente saudáveis (Tucker et al, 2007).

Para os pais com filhos portadores de trissomia 18 torna-se importante fazer-lhes um estudo citogenético para determinar se são portadores de mosaicismo de trissomia 18, visto poder influenciar o planeamento familiar e a escolha de exames pré-natais em gestações futuras (Tucker et al, 2007).

O mosaicismo de trissomia parece assim, não ser muitas vezes diagnosticado devido à existência de fenótipos normais ou pouco alterados que não são estudados (Tucker et al, 2007).

Diagnóstico pré-natal da trissomia 18

A trissomia 18 pode-se identificar no período pré-natal através de testes de rastreio seguidos de testes confirmatórios. A amniocentese e estudo das vilosidades coriônicas permitem o diagnóstico definitivo de todas as trissomias. Estes testes invasivos são oferecidos principalmente a mulheres com mais de 35 anos, por apresentarem uma relação benefício/risco favorável na sua realização, em que o

benefício de determinar uma cromossomopatia ultrapassa amplamente o risco de abortamento que estes procedimentos acarretam (Crider et al, 2008).

O programa do primeiro trimestre baseado na combinação da idade materna, espessura da translucência da nuca, Gonadotrofina Coriónica Humana B (B-hCG) livre no plasma materno e proteína plasmática –A associada a gravidez (PAPP-A) (Biagiotti et al, 1998) deve detectar 95% de todos os casos de trissomia 18 com 0,3% de falsos positivos. O programa do segundo trimestre baseado inicialmente na alfa- fetoproteína (AFP) ou B-hCG, e estriol não conjugado após a medida da PAPP-A deve detectar todos os casos de trissomia 18 com 0,1 a 0,2% de falsos positivos (Feuchtbaum et al, 2000; Parker et al, 2003).

A ecografia detecta 63-86% dos fetos portador de trissomia 18 (Papp et al, 2007). Os avanços na ecografia pré-natal aumentaram o diagnóstico precoce das anomalias congénitas, possibilitando o término da gravidez em situações letais. A maioria das anomalias cromossómicas pode ser reconhecida antes do terceiro trimestre de gestação (Goc et al, 2005). A percentagem de diagnóstico da trissomia 18 por ecografia é uma das mais altas atingindo cerca de 95% em alguns estudos (DeVore, 2000). No entanto, esta elevada percentagem de detecção não é universal, na medida em que a qualidade e sensibilidade da ecografia na avaliação de alterações cromossómicas pode depender muito da experiência do ecografista, qualidade do equipamento, e da qualidade e duração do exame (Feuchtbaum et al, 2000; Papp et al, 2007).

A trissomia 18, tal como outras alterações cromossómicas, está associada a um aumento da espessura da translucência da nuca, a qual é causada por uma acumulação

de fluido subcutâneo no pescoço do feto (Cheng, 2003; Parker et al, 2003; Taiplle et al, 1997).

As malformações detectadas pela ecografia envolvem praticamente todos os órgãos. As extremidades podem apresentar pé boto, pé em “taco de golf”, mãos com punhos fechados e dedo indicador a sobrepôr os outros dedos e rádio pequeno (Shipp & Benacerraf, 2002). Outras anomalias detectadas por ecografia são os defeitos do septo ventricular, ou outras malformações cardíacas; crânio com forma anormal, nomeadamente em forma de morango ou de limão; quistos dos plexos coróides; onfalocelo; alterações faciais, nomeadamente micrognatia; e restrição do crescimento fetal (Borestein et al, 2007). Foram ainda detectadas dois vasos no cordão umbilical, alterações renais, higroma quístico e fistula traqueo-esofágica (Chen et al, 2005; Feuchtbaum et al, 2000; Papp et al, 2007; Yang et al, 2005). A nível de Sistema Nervoso Central encontram-se: holoprosencefalia, defeitos do tubo neural como o mielomeningocelo, anencefalia, hidrocefalia, aumento da cisterna magna (Chen, 2005; Shipp & Benacerraf, 2002; Yang et al, 2005). A detecção de trissomia por ecografia aumenta com o avançar da gestação, uma vez que a restrição do crescimento fetal associada a polihidrâmanios, características mais evidentes durante o terceiro trimestre (Shipp & Benacerraf, 2002).

A melhoria dos aparelhos de ecografia permitiu incluir a ecocardiografia no exame do primeiro trimestre de gravidez aumentando a sensibilidade de detecção de trissomia 18 (Cheng, 2003).

Delecção do Braço Curto do Cromossoma 18

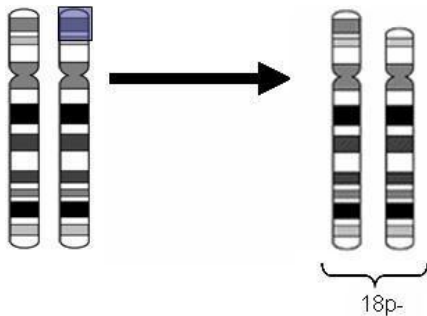


Figura 14- Ideograma representativo da delecção do braço curto do cromossoma 18. Notar delecção do segmento sombreado de azul (adaptado de Chromosome 18 Registry and Research Society).

O braço curto do cromossoma 18 apresenta cerca de 16Mb de tamanho. Está dividido em três sub-bandas: p11.1 adjacente ao centrómero; p11.2 (subdivido em p11.21, p11.22 e p11.23) e p11.3 (subdivido em p11.31 e p11.32) (Turleau, 2008).

A delecção do braço curto do cromossoma 18 também pode ser designada de monossomia 18p, monossomia parcial 18p, síndrome delecção 18p, síndrome 18p-, síndrome del (18p) e síndrome de Grouchy (Turleau, 2008).

A Monossomia 18p é um distúrbio cromossómico que resulta da delecção de todo ou parte do braço curto do cromossoma 18 (Turleau, 2008).

A monossomia 18p é provavelmente a síndrome de delecção autossómica mais frequente depois do Síndrome de “Cri du chat” (delecção 5p-) (Kim et al, 2004; Rigola et al; 2001). Apresenta uma incidência estimada de 1 em 50000 nados vivos (Turleau, 2008) e mais de 150 casos foram descritos com predomínio do sexo feminino (3:2) (Maranda et al, 2006; Kim et al, 2004; Turleau, 2008; Wester et al, 2006).

Esta síndrome descrita pela primeira vez em 1963 pelo geneticista francês Jean de Grouchy caracteriza-se por alterações dismórficas, deficiências no crescimento e atraso mental com desempenho verbal deficiente (Brenk et al, 2007; Maranda et al, 2006; Rigola et al, 2001; Turleau, 2008) e foi o primeiro exemplo de mossonomia parcial descrito compatível com a vida (Schaub et al, 2002; Turleau, 2008).

A correlação entre o ponto de deleção (breakpoint) e o desenvolvimento mental em vários estudos sugere uma região crítica entre o p11.1 e p11.21 numa região pericentromérica. De facto, indivíduos com desenvolvimento mental normal ou borderline apresentam deleções distais a este ponto (Turleau, 2008; Wester et al; 2006).

A análise citogenética (cariótipo) é necessária para um diagnóstico definitivo não sendo possível fazê-lo somente com base no fenótipo (Turleau, 2008) uma vez que devido à sua grande variabilidade fenotípica não é facilmente reconhecido através de características clínicas (Rigola et al, 2001).

O cariótipo parental deve ser estudado para determinar se um dos progenitores é portador de translocação equilibrada ou se é uma deleção 18p- não equilibrada. A maioria dos casos desta síndrome, cerca de 65% a 85%, é devido a deleções *de novo*³ (Maranda et al, 2006; Rigola et al, 2001; Turleau, 2008; Wester et al, 2006).

Algumas deleções críticas subteloméricas ou translocações têm sido evidenciadas usando rastreio subtelomérico. Mosaicismo ou associação com outras aneuploidias são por vezes observadas. (Turleau, 2008).

³ *de novo* significa que aparece pela primeira vez na descendência, não é hereditária.
Ana Rita Marta, FCS -UBI

Análises moleculares demonstraram que na deleção 18p a origem materna e paterna parecem ser igualmente frequentes ao contrário da síndrome de monossomia 18q em que a origem paternal é mais comum (Schaub et al, 2002; Turleau, 2008; Wester et al, 2006).

Estudos realizados em famílias com transmissão da deleção 18p revelaram que as características fenóticas são semelhantes entre os membros da família de acordo com o fenótipo habitual da deleção 18p. Uma característica constante nestes casos prende-se com um défice intelectual nos membros da mesma família (Maranda et al, 2006).

Existe uma grande variabilidade fenotípica nestes indivíduos (Jones (ed), 1998; Rigola et al, 2001; Turleau, 2008; Wester et al, 2006). O padrão de dismorfologia geralmente não é logo evidente ao nascimento mas pode torna-se mais claro cerca dos 3 anos de idade (Maranda et al, 2006; Turleau, 2008; Wester et al, 2006).

As características clínicas não são muito evidentes na síndrome da deleção 18p, embora haja algumas muito típicas (Wester, 2006). Nas formas mais comuns deste distúrbio, a síndrome dismórfica é geralmente muito moderada e não específica/característica como se pode observar noutras síndromes cromossómicas apesar de muitos destes pacientes apresentarem uma certa semelhança (Turleau, 2008). Algumas destas características típicas podem passar facilmente despercebidas (Jones (ed), 1998; Maranda et al, 2006; Wester et al, 2006).

Apesar da grande variabilidade já descrita anteriormente estes doentes apresentam características morfológicas típicas que levam a suspeitar desta cromossomopatia. Os pacientes típicos são descritos como baixos, com pescoço

pequeno e uma postura característica: posicionam-se com as pernas afastadas e inclinam-se ligeiramente para a frente (Turleau, 2008). Microcefalia ligeira pode estar presente. A face é redonda e sem expressão, o nariz é plano e largo. Há presença de hipertelorismo, as fissuras palpebrais são horizontais. Pregas epicânticas, estrabismo e sobretudo ptose das pálpebras quando presente são características importantes. A ptose quando presente pode ser uni ou bilateral e pode necessitar de correcção cirúrgica (Figura 15) (Jones (ed), 1998; Maranda et al, 2006; Turleau, 2008; Wester et al, 2006).



Figura 15- Características faciais de pacientes com síndrome de monossomia 18p. Notar face média hipoplásica, ptose, orelhas grandes com pavilhão auricular pendente e lábio superior protruso (adaptado de Turleu, 2008).

A boca é larga e a dentição apresenta uma implantação irregular e é de fraca qualidade com cáries significativas; os dentes incisivos laterais estão frequentemente ausentes. (Jones (ed), 1998; Turleau, 2008). O filtro é pequeno e protruso. O lábio superior é liso e está frequentemente evertido, com comissuras labiais desviadas para baixo (Turleau, 2008). Pode estar presente um aumento da curvatura do palato. O

queixo é pequeno (micrognatia) e ligeiramente recolhido nas crianças tornando-se normal ou até mesmo saliente em adultos. As orelhas são largas, pendentes, com pavilhão auricular separado e antihelix hipoplasico e muitas vezes com uma implantação baixa e rodado posteriormente (Figura 15) (Jones (ed), 1998; Maranda et al, 2006; Turleau, 2008; Wester et al, 2006).

Um pescoço pequeno, por vezes largo, com uma linha de implantação capilar posterior baixa e um tórax largo com espaço intermamilar amplo ou pectus excavatum podem estar presentes (Jones (ed), 1998; Turleau, 2008).

As mãos são largas e pequenas com falanges de largura diminuída, os dermatoglifos não são característicos (Jones (ed), 1998; Turleau, 2008). Descreve-se por vezes clinodactilia do 5ºdedo (20%) (Maranda et al, 2006; Jones (ed), 1998; Wester et al, 2006).

A hipotonia muscular é muito frequente (Maranda et al, 2006; Jones (ed), 1998; Turleau, 2008; Wester et al, 2006). A distonia, um distúrbio do movimento, pode surgir nos adultos jovens (Turleau, 2008).

Como características ocasionais ou de incidência incerta são referidos alopecia (desenvolve-se durante a infância); luxação da anca; deformidades dos pés, nomeadamente pé boto, deformidades esqueléticas como escoliose e/ou cifose, coxa vara, cubitus valgus; distúrbios cutâneos (hipopigmentação, keratosis pilaris e ulerythema ophryogenes), e hérnia inguinal (Jones (ed), 1998; Turleau, 2008).

Nos indivíduos do sexo masculino a hipoplasia genital com pénis pequeno e criptorquidismo é ocasionalmente observado (Turleau, 2008).

Malformações cardíacas, que parecem ser relativamente invulgares, são observadas em cerca de 10% dos pacientes (Turleau, 2008).

Além das características descritas acima em relação às dismorfias estes doentes também apresentam como características quase constantes atraso mental e atraso do crescimento pós-natal leve a moderado (Jones (ed), 1998; Maranda et al, 2006; Wester et al, 2006).

O atraso mental é uma característica habitual e frequentemente caracteriza-se como leve a moderada. O Quociente de Inteligência (QI) varia entre 25 e 75, sendo a média em torno dos 50 na maioria dos casos embora tenham sido descritos alguns doentes com desenvolvimento normal ou borderline (Turleau, 2008; Wester et al, 2006). Algumas crianças com síndrome 18p- apresentam mesmo capacidades médias em áreas específicas apesar de relatos de atraso mental ligeiro a grave (Thompson et al, 1986).

O atraso na linguagem está frequentemente presente e as habilidades verbais e manuais estão habitualmente dissociadas. O atraso mental em combinação com a marcada lentificação do movimento e acção dão origem a uma desvantagem grave (Turleau, 2008; Wester et al, 2006).

Em alguns casos o desempenho linguístico revelou-se um problema maior que o atraso mental (Wester et al, 2006). Ocorre de facto uma discrepância entre a performance verbal e não-verbal sendo a primeira a mais afectada em diversos estudos (Jones (ed), 1998; Maranda et al, 2006; Thompson et al, 1986).

Fenótipos comportamentais tais como autismo e esquizofrenia por vezes complicam a deficiência mental. Crises convulsivas ou distúrbios electroencefalográficos são raramente observados (Turleau, 2008). Foram ainda relatadas características comportamentais frequentes tais como agitação, labilidade emocional, medo de estranhos e falta de capacidade de concentração (Jones (ed), 1998).

A principal malformação grave é a holoprosencefalia que envolve o desenvolvimento anormal do prosencéfalo e andar médio face e está associado a um largo espectro fenotípico. Malformações graves do cérebro associadas com características faciais como ciclopia⁴, cebocefalia⁵, agenesia prémaxilar, fissuras bilaterais do palato e lábio estão presentes em 10-15% dos casos de síndrome de deleção 18p. Formas moderadas incluem ausência do aparelho olfativo e bulbos, agenesia do corpo caloso, hipopituitarismo e características faciais minor (hipo ou hipertelorismo, osso nasal plano) com ou sem malformações cerebrais. Um único dente incisivo central maxilar tal como uma forma abortiva de holoprosencefalia foram repetitivamente observados na síndrome 18p (Turleau, 2008).

Nos doentes com estatura pequena a deficiência de Hormona do Crescimento é frequentemente descrita (Jones (ed), 1998; Maranda et al, 2006; Wester et al, 2006) e responde favoravelmente a suplementos hormonais (Maranda et al, 2006; Turleau, 2008).

Também foram descritos panhipopituitarismo e distúrbios auto-imunes, tais como, tiroidite (que pode levar a insuficiência ou tirotoxicose), diabetes juvenil ou outras desordens auto-imunes (Wester et al, 2006).

A ausência ou redução da Imunoglobulina A sérica (IgA) pode estar presente. (Turleau, 2008).

Não foram relatados abortos espontâneos com monossomia 18p, sendo a probabilidade equivalente à população em geral, o que pode indicar que esta deleção resulta em descendência viável e levanta a possibilidade de risco substancial de

⁴ Ciclopia é a presença de uma única órbita

⁵ Cebocefalia é a presença de uma única narina

recorrência nos indivíduos afectados (Wester et al, 2006). A gestação, parto e peso ao nascimento são frequentemente normais (Turleau, 2008; Wester et al, 2006).

A variabilidade dos fenótipos da síndrome de monossomia 18p variando da holoprosencefalia a tipos ligeiros tais como inteligência normal ou borderline pode potencialmente colocar problemas no diagnóstico pré-natal e no aconselhamento. A translucência aumentada da nuca no primeiro trimestre foi em estudos de rastreio o único achado pré natal no feto com esta deleção e os métodos moleculares citogenéticos são úteis para a detecção precisa das aberrações cromossómicas (Kim et al, 2004).

Relativamente ao Aconselhamento Genético para os casos que surgem “de novo” o risco de recorrência para os irmãos não está significativamente aumentado acima da população em geral. No entanto, o diagnóstico pré-natal pode ser aconselhado porque o mosaicismo críptico pode estar presente num dos progenitores (Turleau, 2008).

Em nenhum dos casos publicados de Síndrome Familiar de deleção 18p foi descrito história de aborto espontâneo. Estes achados reforçam a ideia que os gâmetas com 18p- podem resultar em descendência viável e por essa razão o aconselhamento genético é necessário nestes doentes (Rigola et al, 2001).

A fertilidade da mulher com síndrome da deleção 18p parece ser normal (Jones (ed), 1998; Maranda et al, 2006; Turleau, 2008).

O diagnóstico diferencial deve incluir um largo número de síndromes que se apresentam com baixa estatura e atraso mental ligeiro. Em crianças jovens a deleção

18p pode evocar vagamente a Síndrome de Turner ou Trissomia 21. Em todos os casos, a análise citogenética permite o diagnóstico correcto (Turleau, 2008).

O prognóstico é reservado para aqueles pacientes com malformações cerebrais graves sendo que a maioria morre no período neonatal. A sobrevivência não parece estar reduzida em pacientes com as formas mais comuns da síndrome de deleção 18p na ausência de malformações graves. O atraso do desenvolvimento é a maior preocupação nestes casos (Jones (ed), 1998; Turleau, 2008).

Cerca de 19% morrem como recém-nascidos, todos com malformações cerebrais graves. Porque algumas crianças podem ter habilidades em áreas selectivas, avaliações compreensivas do desenvolvimento e programas educacionais devem ser propostos antes de um prognóstico definitivo ser determinado (Turleau, 2008; Thompson et al, 1986).

Tal como noutros distúrbios cromossómicos não existe tratamento específico para a síndrome de deleção 18p, mas a reabilitação precoce e intervenções educacionais são recomendadas, principalmente terapia da fala, visto que a maioria dos doentes tem problemas graves da fala e dificuldades na sua articulação. Fisioterapia para os casos de hipotonia deve ser aconselhada (Turleau, 2008).

Delecção do Braço Longo do Cromossoma 18

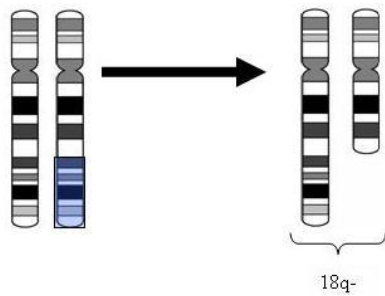


Figura 16- Ideograma representativo da delecção do braço longo do cromossoma 18. Houve delecção da zona sombreada de azul (adaptado de Chromosome 18 Registry and Research Society).

A síndrome de delecção do braço longo do cromossoma 18 (18q-) foi descrita pela primeira vez por Grouchy em 1964 (Jones (ed), 1998), sendo uma das síndromes de delecção cromossómica autossómica mais comum (Brkanac et al, 1998).

As delecções do braço longo do cromossoma 18 são relativamente comuns, tendo uma incidência de 1 em 40000 recém-nascidos vivos (Cody et al, 1997a).

A maioria dos pacientes apresenta delecções *de novo*, outras ocorrem por translocações familiares, por transmissão directa, mosaicismo, cromossoma em anel ou raramente por inversão (Keppler- Noreuil et al, 1998).

Na maioria dos casos, trata-se de delecções terminais, no entanto os pontos de delecção (breakpoints) têm localizações variáveis (Cody et al, 2007) pelo que a extensão da delecção varia de indivíduo para indivíduo (Cody et al, 1999).

A maioria das delecções ocorre nos 30Mb (18q21.1→qter) terminais do cromossoma. As delecções intersticiais proximais são menos comuns levando à ocorrência de fenótipos diferentes (Cody et al, 2007), mas não existe nenhum “hotspot” de quebra nas delecções do braço longo (Cody et al, 1997a; Feenstra et al, 2007).

Por outro lado, tem sido descrito que o tamanho da deleção não está correlacionado com a gravidade dos achados clínicos, contrariando alguns estudos iniciais (Cody et al, 1999; Keppler- Noreuil et al, 1998).

Em 85% dos casos tem origem paternal, o que se poderá dever ao maior número de divisões celulares durante a meiose masculina, bem como à capacidade mínima de reparação nos gâmetas masculinos (Cody et al, 1997a).

Fazendo uma abordagem às manifestações clínicas, podemos encontrar uma grande variabilidade fenotípica com muitas características encontradas frequentemente (Brkanac et al, 1998).

O fenótipo desta síndrome varia entre os indivíduos, mas geralmente inclui atraso mental, que pode variar desde atraso mental severo com QI de 20-35 até desenvolvimento mental normal; baixa estatura, atraso no desenvolvimento; mielinização incompleta; hipotonia; andar médio da face hipoplásico; alterações morfológicas nas orelhas; genitais anormais; e deformidades dos pés (Braknac et al, 1998; Cody et al, 1999; Feenstra et al, 2007; Jones (ed), 1998).

As crianças com síndrome 18q- apresentam baixa estatura e velocidade de crescimento abaixo da média, o que se poderá dever a insuficiência de produção de Hormona de Crescimento. Esta poderá dever-se a um defeito primário na produção ou a defeitos secundários na sinalização para a secreção apropriada (Cody et al, 1997a, Cody et al, 1997b; Cody et al, 2005; Hale et al, 2000). Algumas destas crianças também apresentam atraso na maturação óssea (Hale et al, 2000).

O tratamento com Hormona de Crescimento aumenta o crescimento linear na maioria dos pacientes e melhora o QI não verbal (Cody et al, 2005).

Alguns estudos demonstram alterações da substância branca em vários pacientes tal como atraso da mielinização (Gay et al, 1997). O processo de mielinização dos indivíduos com deleções do 18q tem um início tardio, não progride a uma velocidade normal e nunca atinge os valores normais do adulto (Cody et al, 2005; Hale et al, 2000; Lancaster et al, 2005). Esta alteração poderá dever-se à ausência de um ou mais genes que participam na mielinogénese, sendo o gene melhor identificado o codificante da Proteína Básica de Mielina (Gay et al, 1997; Keppler et al, 1998; Lancaster et al, 2005). Estes genes estão intimamente ligados aos genes implicados no atraso do crescimento e poderá, por isso, haver uma correlação entre estes dois fenótipos (Cody et al, 2005).

As alterações craniofaciais são características frequentes, entre as quais se destacam a microcefalia; alterações do palato, nomeadamente fenda palatina e palato em ogiva (Jones (ed), 1998); fenda do lábio; e filtro curto (Figura 17) (Cody et al, 1999; Feenstra et al, 2007). Várias alterações a nível ocular podem ser observadas, nomeadamente, fissuras palpebrais pequenas (Cody et al, 1999) e olhos profundos (Jones (ed), 1998). Pregas epicânticas, hipertelorismo, microftalmia, alterações corneanas, cataratas, defeitos da retina e disco óptico alterado são achados ocasionais (Figura 17) (Jones (ed), 1998).

As malformações das orelhas ocorrem em 50% dos pacientes, e as mais frequentes são orelhas pequenas e de implantação baixa (Cody et al, 1999), antihelix e/ou antitragus proeminentes, ou ainda atresia congénita auricular. A atresia congénita auricular pode variar desde estreitamento do canal auditivo externo, hipoplasia da membrana timpânica e ausência da cavidade do ouvido médio até ausência total do ouvido médio em combinação com anotia (ausência de ouvido externo e orelha), atresia

óssea e hipoplasia das estruturas do ouvido interno (Feenstra et al, 2007; Jones (ed), 1998; Veltman et al, 2003).

Outras alterações faciais também descritas são filtro pequeno, maxilar retraído, lábio superior fino e mandíbula proeminente. Este padrão parece ser independente da idade ou deleção genética (Figura 17) (Cody et al, 1999).

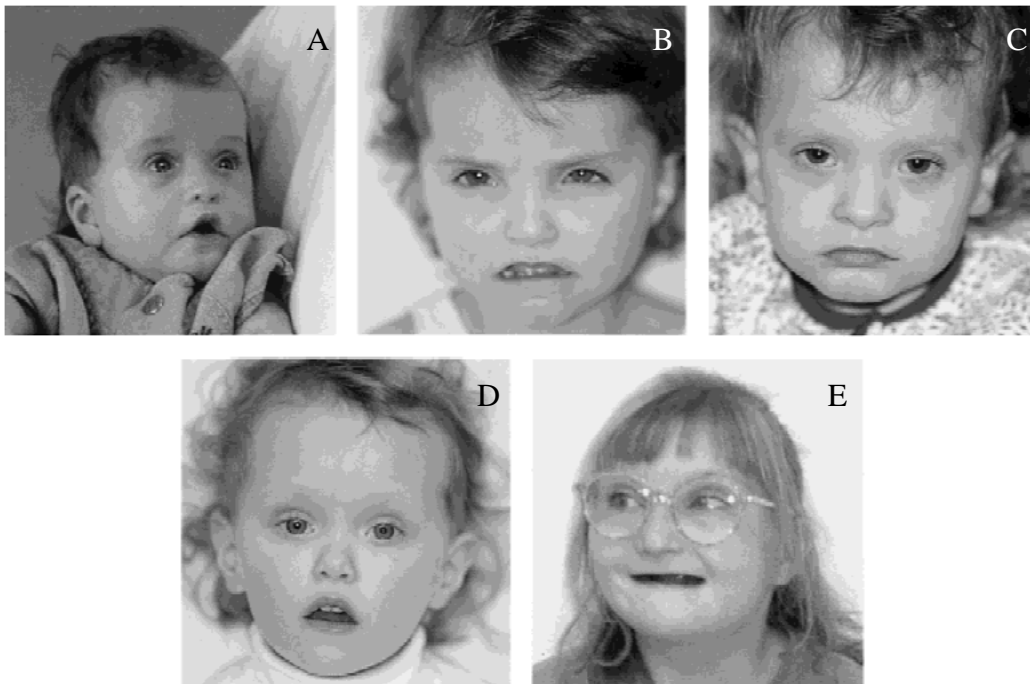


Figura 17- Fácies de cinco crianças com deleções do 18q. A, Paciente com 5 meses. B, Paciente com 1 ano e 3 meses. C, Paciente com 2 anos e 4 meses. D, Paciente com 2 anos e 10 meses. E, Paciente com 8 anos e 9 meses. Notar os olhos de implantação profunda, o filtro pequeno, maxilar retraído, lábio superior fino e mandíbula proeminente (adaptado de Cody et al, 1999).

Podem-se encontrar várias alterações esqueléticas, entre as quais se destacam hemihipertrofia, escoliose, alterações vertebrais como espinha bífida oculta, membros inferiores pequenos e alterações na cabeça do fémur. Os pés também apresentam alterações frequentes tais como comprimento abaixo da média, talus vertical, pé boto ou pé “em taco de golf” com calcanhar proeminente, pés planos ou cavos e sobreposição do segundo e terceiro dedos (Cody et al, 1999; Jones (ed); Feenstra et al, 2007).

Alterações das mãos e dedos são muito comuns. As mãos costumam ser finas com dedos pontiagudos, com primeiro metacarpo curto, primeiro dedo localizado proximalmente e clinodactilia do quinto dedo (Figura 18) (Jones (ed), 1998; Cody et al, 1999). Estas alterações têm pouco impacto na funcionalidade (Cody et al, 1999).



Figura 18- Mãos de cinco crianças com deleções 18q. A, paciente com 3 anos e 10 meses. B, Paciente com 5anos e 2 meses. C, Paciente com 10 anos. D, Paciente com 10 anos e 6 meses. E, Paciente com 13 anos e 11 meses. Notar a tendência para maos finas com dedos pontiagudos, polegar anômalo e inserido proximalmente e clinodactilia do quinto dedo (adaptado de Cody et al, 1999).

Os pacientes do sexo masculino apresentam hipospádias com alguma frequência, enquanto os do sexo feminino não costumam apresentar alterações dos genitais externos (Cody et al, 1999).

Raramente são descritos eczema, diminuição dos níveis de IgA, hipotireoidismo e anemia perniciososa (Cody et al, 1999; Keppler-Noreuil et al, 1998).

Malformações dos órgãos internos não são muito comuns; embora possam existir malformações cardíacas ou renais (Cody et al, 1999).

Não existem diferenças significativas nas alterações morfológicas entre pacientes do sexo feminino e masculino (Cody et al, 1999). Podem ter uma expectativa de vida próxima do normal (Keppler-Noreuil et al, 1998).

As manifestações fenotípicas dos pacientes com deleções intersticiais ou proximais incluem alterações faciais minor, como bossa frontal, olhos com implantação profunda e hipoplasia do andar médio da face. Braquicefalia e hipotonia também são características frequentes. Embora a maioria dos pacientes não apresente malformações congénitas major, alguns apresentam alterações genitourinárias como hipospádias, criptorquidía, hipoplasia genital e escroto em xaille. Convulsões e atraso mental moderado a grave também são comuns nestes pacientes (Cody et al, 2007).

Anel 18



Figura 19- Ideograma representativo do cromossoma 18 em anel (adaptado de Chromosome 18 Registry and Research Society)

O anel do cromossoma 18 ocorre pela delecção de material genético de um ou de ambos os telómeros do cromossoma e união de ambas as extremidades de modo a formar um anel, com perda dos fragmentos distais (Figura 19) (Dobos et al, 2004). O anel também pode ser formado sem perda de nenhum material genético. É na grande maioria dos casos uma alteração *de novo* (Dobos et al, 2004).

A variabilidade e a gravidade dos sintomas e achados clínicos encontrados em



Figura 20- Fácies de criança com 6 anos e 6 meses com cromossoma 18 em anel. Notar microcefalia, micrognatia, hipertelorismo, nariz pequeno de base larga e ponta bulbosa, e orelhas pequenas e displásicas (adaptado de Koç et al, 2004)

cada caso dependem da quantidade e localização do material genético. Podem apresentar características mais compatíveis com síndrome de delecção do braço curto (p) ou longo (q), sendo no entanto, mais frequentes as características similares à delecção do 18q (Dobos et al, 2004; Koç et al, 2004).

A síndrome do cromossoma 18 em anel é caracterizada por atraso mental grave,

deficiência do crescimento, baixa estatura, microcefalia, malformações cerebrais e oculares, hipotonia, microacrodistilia e outras malformações esqueléticas (Abusrewil et al, 1989; Dobos et al, 2004; Palmer et al, 1967; Stankiewicz et al, 2001; Thomas et al, 2006).

As dismorfias faciais incluem displasia do andar médio da face, pregas epicânticas, hipertelorismo, comissuras labiais viradas para baixo, fenda do palato, arcada palatina acentuada e micrognatia. O aparelho auditivo apresenta orelhas displásicas de inserção baixa, com antihelix proeminente, espessamento da hélix do bordo e poderá ocorrer atresia do ouvido médio. O pescoço largo e curto (Figura 20) (Dobos et al, 2004; Koç et al, 2004; Palmer et al, 1967 Stankiewicz et al, 2001).

Estão ainda descritos obesidade, micropenis, criptorquidia, mãos pequenas com dedos finos (Abusrewil et al, 1989; Koç et al, 2004; Thomas et al, 2006) e dermatoglifos anormais em todos os dedos (Palmer et al, 1967).

Alterações dos pés incluem sindactilia, pé boto e pés “em taco de golf” com calcanhar proeminente (Palmer et al, 1967).

Nestes pacientes a baixa estatura também poderá dever-se a deficiência de Hormona de Crescimento (Abusrewil et al 1988), tal como na deleção 18q.



Figura 21- Fácies de cromossoma 18 em criança com 22 meses (adaptado de Stankiewicz et al, 2001)

As crianças com o cromossoma 18 em anel apresentam um padrão inespecífico de alterações clínicas, sendo muitas vezes diagnosticados apenas com mais de dois anos de idade (Dobos et al, 2004).

Tetrassomia 18p /Isocromossoma 18p

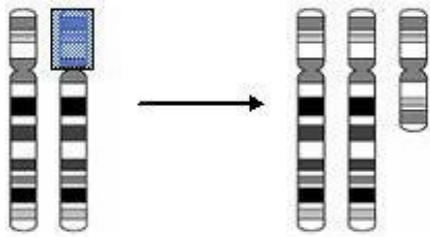


Figura 22- Ideograma representativo de tetrassomia 18p. Notar cromossoma extra com duas cópias do braço curto sombreado de azul (adaptado de Chromosome 18.org).

Os isocromossomas são cromossomas supranumerários, constituídos por duas cópias do mesmo braço do cromossoma; formando cada braço uma imagem em espelho do outro braço, resultando numa tetrassomia do braço envolvido (Ramegowda et al, 2006).

O isocromossoma 18p resulta na tetrassomia 18p, (Ramegowda et al, 2006) e foi descrito pela primeira vez em 1963 por Froland (Callen et al 1990).

Trata-se de uma alteração cromossômica rara com poucos casos não mosaicos, com uma sobrevivência média além dos dois anos de idade. Ocorre com uma frequência de 1 em 140 000 nados vivos, afectando sexo feminino e masculino de igual modo (Ramegowda et al, 2006).

Estão descritos vários casos de tetrassomia 18p, sendo a maioria dos casos devidos a uma alteração *de novo*. A maioria dos casos familiares descritos tem origem materna e ocorre por não disjunção da meiose II, frequentemente observada na idade materna avançada (Ramegowda et al, 2006).

De facto vários autores relacionam estes erros com a idade materna avançada, uma vez que o sistema reprodutor pode falhar na produção de várias substâncias essenciais tais como proteínas associadas ao fuso, factores responsáveis pelo descanso do oócito, proteínas de ligação ao quiasma, enzimas de reparação do ADN, etc, as quais são necessárias à segregação meiótica (Ramegowda et al, 2006).

A síndrome da tetrassomia 18p expressa-se com baixo peso ao nascimento, hipotonia, atraso mental moderado a severo, atraso da linguagem acentuado, pouca ou nenhuma capacidade de auto-alimentação e capacidade de locomoção muito atrasada (Ramegowda et al, 2006; Slavotinek et al, 2003).

Apresentam também microcefalia, dolicocefalia e outras alterações craniofaciais como face de forma oval, orelhas de implantação baixa, sobrancelhas altas, fissuras palpebrais pequenas e viradas para cima ou para baixo, estrabismo, nariz pequeno, filtro longo, o lábio superior central sobrepondo-se ao lábio inferior, boca pequena e arco palatino acentuado (Figura 23) (Callen et al, 1990; Slavotinek et al, 2003; Swingle et al, 2006).

Está também descrito hábito corporal asténico, alterações ósseas como cifose ou escoliose. Os dedos das mãos são longos, podendo apresentar camptodactilia ou adução dos polegares e podem ocorrer malformações dos pés. Malformações renais e cardíacas também podem ocorrer (Callen et al, 1990; Swingle et al, 2006).

Com o progredir da idade, desenvolve-se prognatismo, o nariz e a boca tornam-se mais normais a nível de tamanho e a ponta do nariz torna-se mais pontiaguda (Callen et al, 1990).

A espasticidade desenvolve-se pelo segundo ano de vida, o atraso mental mesmo que ligeiro está presente em todos os pacientes e convulsões são muito comuns (Callen et al, 1990).



Figura 23- Fácies de seis crianças com isocromossoma 18p. A, Paciente recém-nascido. B, Paciente com 2 meses. C, Paciente com 5 meses. D, Paciente com 21 meses. E, Paciente com 6 anos. F, Paciente com 13 anos (adaptado de Ramegowda et al, 2006).

Existe uma grande variabilidade de fenótipos o que se poderá dever aos diferentes conteúdos genéticos (Ramegowda et al, 2006).

Alguns pacientes podem ter fenótipos similares à trissomia 18, incluindo atraso mental severo, características faciais, dedos das mãos sobrepostos, pés em forma de “taco de golf” e morte precoce (Slavotinek et al, 2003).

Considerações Finais

O estudo da dismorfologia, na sua essência, não difere muito da avaliação diagnóstica geral noutras áreas da Medicina, no que respeita à metodologia de anamnese e exame objectivo, no entanto é necessária uma observação sequencial, muito cuidadosa e detalhada de sinais e sintomas de forma a reconhecer uma síndrome.

Esta observação específica dos casos de dismorfologia torna importante a criação e o conhecimento de um protocolo de diagnóstico de dismorfologia que possa ser útil aos clínicos que se deparam com estas situações.

A abordagem diagnóstica deve ser sistemática: história familiar, gestacional, perinatal, exame físico completo com descrição cuidadosa das alterações morfológicas e investigação imagiológica, laboratorial e/ou citogenética orientada.

O clínico deve ter em atenção que é a combinação das características e não tanto a magnitude de cada uma delas que é importante na suspeita de uma alteração cromossómica.

O reconhecimento precoce e o diagnóstico da síndrome dismórfica é de suma importância uma vez que influencia o tratamento médico dos pacientes, fornece informação acerca do prognóstico e permite o aconselhamento genético, incluindo a estimativa do risco genético nas famílias e, quando possível, o Diagnóstico Pré-Natal.

Uma análise cromossómica poderá estar indicada quando se encontram indivíduos com alterações morfológicas diversas, baixo peso à nascença, baixa estatura, atraso no desenvolvimento psicomotor, após abortos de repetição ou infertilidade de causa desconhecida (altura em que se descobre uma anomalia cromossómica com alterações fenotípicas discretas), entre outros.

O cromossoma 18 sofre com relativa frequência várias alterações numéricas ou estruturais que originam síndromes com diversas características dismórficas. Estas apresentam uma enorme variabilidade fenotípica que varia de alterações graves a formas muito ténues e despercebidas ao observador mais desatento.

Muitas das síndromes causadas pelas diferentes cromossomopatias 18 descritas neste trabalho apresentam características fenotípicas semelhantes ou mesmo coincidentes, o que se poderá dever à abrangência dos mesmos genes. No entanto, muitas destas alterações não são específicas destas síndromes ocorrendo noutras anomalias de etiologia diferente. É importante então a utilização de testes citogenéticos para obter o diagnóstico definitivo.

Nas síndromes com alterações fenotípicas discretas, como ocorre nas formas mais ténues da síndrome de deleção 18p, deleção 18q, mosaicismo de trissomia 18 e isocromossoma 18p a análise citogenética é fundamental para um diagnóstico preciso, não sendo possível fazê-lo apenas baseado na observação devido à variabilidade fenotípica e inespecificidade existente nestas síndromes. Muitos indivíduos com mosaicismo de trissomia 18 não são muitas vezes diagnosticados devido à existência de fenótipos normais ou pouco alterados que não são estudados.

A maioria das trissomias 18 acaba com a morte do feto em abortos espontâneos e os que sobrevivem acabam por morrer precocemente como recém-nascidos. No entanto, por ser uma das anomalias cromossómicas detectadas no Diagnóstico Pré-Natal torna-se importante esclarecer os pais sobre a história natural de forma a tomarem uma decisão informada.

Os médicos que assistem crianças, nomeadamente pediatras, geneticistas ou médicos de família devem estar preparados a tomar algumas decisões quanto ao tratamento e intervenções nos recém-nascidos ou crianças mais velhas com

cromossomopatias. Devem também entender os possíveis prognósticos, qual o encaminhamento a ser feito e preparar as famílias para as suas possíveis necessidades.

O tratamento destes pacientes requer uma abordagem multidisciplinar que deve ser conduzida por um diagnóstico correcto. Um acompanhamento clínico e psicossocial adequado é essencial para atenuar as limitações psicomotoras e integrar ao máximo estes pacientes no seu ambiente social e familiar. Este deverá ser individualizado de acordo com as necessidades.

Este texto enriquece a literatura existente sobre dismorfologia e síndromes dismórficas do cromossoma 18 podendo ser particularmente útil em situações clínicas onde não existam serviços de genética e abrir caminho para a elaboração de protocolos de investigação nos hospitais. Esta revisão é ainda útil em decisões clínicas e no apoio às famílias de crianças com dismorfias e/ou cromossomopatias.

A dismorfologia contribuiu muito para os conhecimentos genéticos actuais e é ainda uma ciência em constante crescimento que será cada vez mais enriquecida e desenvolvida à medida que se progrida no conhecimento do genoma.

Com o progressivo desenvolvimento deste conhecimento e o estudo das várias síndromes dismórficas pode-se aprofundar as correlações entre fenótipos e as alterações genéticas observadas (genótipo). Tendo em consideração estas correlações será possível conhecer a história natural provável que irá permitir, no Diagnóstico Pré-Natal, informar os progenitores das alterações mais prováveis e após o nascimento orientar a criança para uma intervenção multidisciplinar mais adequada e definir um prognóstico mais preciso.

Referências Bibliográficas

- Aase, J.M. 1992. 'Dysmorphologic diagnosis for the pediatric practitioner'. *Pediatric Clinics of North America* **39**: 135-156.
- Abusrewil, S.S., McDermott, A., Savage, D.C.L. 1988. 'Growth hormone, suspected gonadotrophin deficiency, and ring 18 chromosome'. *Archives of Disease in Childhood*. **63**: 1090-1091.
- Aytés, A.P. 2000. 'Actitud ante el recién nacido con malformaciones Congénitas'. In: *Asociación Española de Pediatría, editores. Protocolos diagnósticos e terapêuticos en Pediatría. Tomo I. Genética- Dismorfología*. Bilbao: AEP; pp19-22.
- Aytés, A.P. 2000. 'Síndrome de Edwards (Trisomía 18)'. In: *Asociación Española de Pediatría, editores. Protocolos diagnósticos e terapêuticos en Pediatría. Tomo I. Genética- Dismorfología*. Bilbao: AEP. pp.33-36.
- Baumann, C., Héron, D. 2001. 'Dysmorphic syndromes at birth: what to do?'. *Arch Pediatr*. **8**(9):1000-1005.
- Baumer, A., Uzielli, G., Guarducci, S., Lapi, E., Röthlisberger, B., Schinzel, A. 2002. 'Meiotic origin of two ring chromosomes 18 in a girl with developmental delay'. *American Journal of Medical Genetics* **113**:101- 104.
- Biagiotti, R., Cariati, E., Brizzi, L., Cappelli, G., D'Agata, A. 1998. 'Maternal serum screening for trisomy 18 in the first trimester of pregnancy'. *Prenatal Diagnosis*. **18**:907-913.
- Borenstein, M., Persico, N., Strobl, I., Sonek, J., Nicolaides, K.H. 2007. 'Frontomaxillary facial angles at 11+0 to 13+6 weeks in fetuses with trisomy 18'. *Ultrasound Obstet Gynecol*; **30**: 928- 933.
- Brenk, C.H., Prott, E.C., Trost, D., Hoischen, A., Walldorf, C., Radlwimmer, B., Wiczorek, D., Propping, P., Gillessen-Kaesbach, G., Weber, R.G., Engels, H. 2007. 'Towards mapping phenotypical traits in 18p-syndrome by array-based comparative genomic hybridization and fluorescent in situ hybridization'. *European Journal of Human Genetics* **15**:35-44.
- Brknac, Z., Cody, J.D., Leach, R.J., DuPont, B.R.. 1998. ' Identification of cryptic rearrangements in Patients with 18q- deletion syndrome'. *American Journal of Medical Genetics* **62**:1500- 1506.

- Bruns,D. 2008. ‘Pregnancy and birth history of newborns with trisomy 18 or 13: a pilot study’. *American Journal of Medical Genetics Part A* **146A**:321-326.
- Callen,D.F., Freemantle,C.J., Ringbergs,M.L., Baker,E., Eyre,H.J. 1990. ‘The isochromosome 18p syndrome: confirmation of cytogenetic diagnosis in nine cases by In Situ Hybridization’. *American Journal Human Genetics*. **47**:493-498.
- Chen,C.P., et al. 2005. ‘A comparison of maternal age, sex ratio and associated major anomalies among fetal trisomy 18 cases with different cell division of error’. *Prenatal Diagnosis*; **25**: 327-330.
- Chen,CP. 2005. ‘Central nervous system anomalies associated with fetal trisomy 18’. *Prenatal diagnosis* **25**(5), pp 419-421.
- Cheng,P., Liu,C.M., Chueh,H.Y, Lin C.M., Soong, Y.K. 2003. ‘First-trimester nuchal translucency measurement and echocardiography at 16 to 18 weeks of gestation in prenatal detection for trisomy 18’. *Prenatal Diagnosis*. **23**:248-251.
- Chromosome 18 Registry and Research Society [online] [acedido de 21de Dezembro de 2007 a 18 Abril 2008] no endereço : <http://www.chromosome18.org/>
- Cody,J.D., Pierce,J., Brknac,Z., Plaetke,R., Ghidoni,P., Kaye,C.I., Leach,R.J. 1997a. ‘Preferential loss of the paternal alleles in the 18q- syndrome’. *American Journal of Medical Genetics* **69**:280-286.
- Cody,J.D., Semrud-Clikeman,M., Hardies,L.J., Lancaster,J., Ghidoni,P.D., Schaub,R.L., Thompson,N.M., Wells,L., Cornell,J.E., Love,T.M., Fox,P.T., Leach,R.J., Kaye,C.I., Hale,D.E. 2005. ‘Growth hormone benefits children with 18q deletions’. *American Journal of Medical Genetics* **137A**:9-15.
- Cody,J.D., Ghidoni,P.D., Dupont,B.R., Hale,D.E., Hilsenbeck,S.G., Stratton,R.F., Hoffman,D.S., Muller,S., Schaub,R.L., Leach,R.J., Kaye,C.I. 1999. ‘Congenital anomalies and anthropometry of 42 individuals with deletions of chromosome 18q’. *American Journal of Medical Genetics* **85**:455- 462.
- Cody,J.D., Hale,D.E., Kaye,C., Leach,R.J. 1997b. ‘Growth hormone insufficiency associated with haploinsufficiency at 18q23’. *American Journal of Medical Genetics*. **71**:420-425.
- Cody,J.D., Sebold,C., Malik,A., Heard,P., Carter,E., Crandall,A.L., Soileau,B., Semrud-Clikeman,M., Cody,C.M., Hardies,L.J., Li,J., Lancaster,J., Fox,P., Stratton,R.F., Perry,B., Hale,D.E. 2007. ‘Recurrent interstitial deletions of proximal 18q: a new

- syndrome involving expressive speech delay'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **143A**:1181- 1190.
- Crider,K.S., Olney,R.S., Cragan,J.D. 2008. 'Trisomies 13 and 18: Population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **146A**:820-826.
- DeVore,G.R. 2000. 'Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18'. *J Ultrasound Med* **19**(8): 565-576.
- Dobos,M., Fekete,G., Raff,R., Schubert,R., Szabo,J., Halász,Z., Luckács,V., Eggerman,T., Schwanitz,G. 2004. 'Ring Chromosome 18: Clinical, Cytogenetic and Molecular Genetic Studies on Four Patients'. *Int J Human Genet.* **4**(3): 197-200.
- Elias,E.R., Tsai,A., Manchester,D.K. 2007. 'Genetics and Dysmorphology'. In: J,R.William, M.Levin, J.Sondheimer, R.Deterding,(eds) *Current Diagnosis and Treatment in Pediatrics*. Eighteenth edition. USA. Lange Mc Graw Hill. pp1011-1031.
- Falk,M.J., Robin,N.H. 2004. 'The primary care physician's approach to congenital anomalies'. *Prim Care Clin Office Pract.***31**(3):605-619.
- Feenstra,I., Vissers,L., Orsel,M., Kessel,A.G., Brunner,H.G., Veltman,J.A., Ravenswaaij-Arts,C. 2007. 'Genotype- phenotype mapping of chromosome 18q deletions by high- resolution array CGH: an update of the phenotypic map. *American Journal of Medical Genetics Part A* **143A**:1858-1867.
- Feuchtbaum,L.B., Currier,R.J., Lorey,F.W., Cunningham,G.C. 2000. 'Prenatal ultrasound findings in affected and unaffected pregnancies that are screen-positive for trisomy 18: the California experience'. *Prenatal Diagnosis*;**20**:293-299.
- Gay, C.T., Hardies,L.J., Rauch,R.A., Lancaster,J.L., Plaetke,R., Dupont,B.R., Cody,J.D., Cornell,J.E., Herndon,R.C., Ghidoni,P.D., Schiff,J.M., Kaye,C.I., Leach,R.J., Fox,P.T. 1997. 'Magnetic Resonance Imaging demonstrate incomplete myelination in 18q- Syndrome: evidence for Myelin Basic Protein haploinsufficiency'. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. **74**:422– 431.
- Genetics Home reference [online] [acedido a 14 Janeiro de 2008] no endereço: <http://ghr.nlm.nih.gov/>

- GOC,B.et al. 2006. 'Trisomy 18 in neonates: prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcome'. *J Appl Genet* **47**(2). pp165-170.
- Gómez,E.G. 2000. 'Indicaciones del estudio genético'. In: *Asociación Española de Pediatría, editores. Protocolos diagnósticos e terapêuticos en Pediatría. Tomo I. Genética- Dismorfología*. Bilbao:AEP; pp23-28.
- Hale,D.E., Cody,J.D., Baillargeon,J., Shaub,R., Danney,M.M., Leach,R. 2000. 'The Spectrum of Growth Abnormalities in Children with 18q Deletions'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **85**(12):4450-4454.
- Hall,J.A. 2003. 'Chromosomal clinical abnormalities'. In:R.,Behrman, R. Kliegman, H. Jenson.(eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*.Philadelphia. WB Saunders Company. pp 382-391.
- Hall,J.A. 2003. 'Genetic Counseling'. In:R.,Behrman, R. Kliegman, H. Jenson.(eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*.Philadelphia. WB Saunders Company. pp395-396.
- Hassold,T., Schwartz,S. 2006. 'Distúrbios cromossômicos'.In: D.L. Kasper, A.S.Fauci, D.L.Longo, E.Braunwald, S.L.Hauser, J.L.Jameson(eds).*Harrison Medicina Interna*. Rio de Janeiro. McGrawHill.pp397-405.
- Hinojal,M.C., Miguelsanz,J.M., Fernandez,L.M. 2005. 'Supervivencia de 14 anos en un paciente com síndrome de Edwards'. *An Pediatr (Barc)*.**63**(5):457-468.
- Hoyme,H.E. 2003. 'The molecular basis of genetic disorders'. In:R.,Behrman, R. Kliegman, H. Jenson.(eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*.Philadelphia. WB Saunders Company. pp 367-371.
- Hunter,A. 2002. 'Medical Genetics:2.The diagnostic approach to the child with dysmorphic Signs'. *Canadian Medical Association Journal* **167**(4):367-372.
- Jameson,J.L., Kopp,P. 2006. 'Princípios de genética humana. In: D.L. Kasper, A.S.Fauci, D.L.Longo, E.Braunwald, S.L.Hauser, J.L.Jameson(eds).*Harrison Medicina Interna*. Rio de Janeiro. McGrawHill.p393.
- Jones,K.A. 2003. 'Dysmorphology'. In:R.,Behrman, R. Kliegman, H. Jenson.(eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*.Philadelphia. WB Saunders Company. Pp 616-623.
- Jones,K.L.(ed). 1998. Chromosomal abnormality syndromes. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 14th W.B Saunders Company. 56-59.
- Kelly,M., Robinson,B., Moore,J. 2002. 'Trisomy 18 in a 20-Year-Old Woman'. *American Journal of Medical Genetics* **112**: 397-399.

- Keppeler- Noreuil, K.M., Carroll, A.J., Finley, S.C., Descartes, M., Cody, J.D. 1998. 'Chromosome 18q paracentric inversion in a family with mental retardation and hearing loss'. *American Journal of Medical Genetics* **76**:372-378.
- Kim, Y.M., Cho, E.H., Kim, J.M., Lee, M.H., Park, S.Y., Ryu, H.M. 2004. 'Del(18p) syndrome with increased nuchal translucency in prenatal diagnosis'. *Prenatal Diagnosis* **24**: 161-164.
- Koç, A et al. 2007. 'An unexpected finding in a child with neurological problems: mosaic ring chromosome 18'. *European Journal of Pediatrics* **167** (6) [online][acedido no dia 28 de Janeiro de 2008] no endereço: <http://www.springerlink.com/content/wl0j611845q28781/>
- Koiffman, C., Gongalez, C. 1992. 'Trissomia 18 ou Síndrome de Edwards'. *Casuística*. pp106-108.[online] [acedido a 23 Fevereiro de 2008] no endereço <http://www.pediatriaopaulo.usp.br/upload/pdf/103.pdf>
- Kosho, T., Nakamura, T., Kawame, H., Baba, A., Tamura, M., Fukushima, Y. 2006. 'Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **140A**: 937-944.
- Lancaster, J.L., Cody, J.D., Andrews, T., Hardies, L.J., Hale, D.E., Fox, P.T. 2005. 'Myelination in children with partial deletions of chromosome 18q. *Am J Neuroradiol.* **26**:447-454.
- Lebel, R.R., Robertson, J., Van Dyke, D.L. 2006. 'Regarding trisomy 18'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **140A**:964-965.
- Levy, P.A., Marion, R.W. 2006. 'Human Genetics and Dysmorphology'. In: R.Kliegman, K.Marcdante, H.Jenson, R.Behrman.(eds) *Nelson Essential of Pediatrics*. Fifth edition. Philadelphia. Elsevier Saunders. pp217-241.
- Limongelli, G., et al. 2008. 'Trisomy 18 and hypertrophy cardiomyopathy in an 18-Year-old woman'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **146A**:327-329.
- Lin, H.I., Lin, S.P., Chen, Y.J., Hung, H.Y., Kao, H.A., Hsu, C.H., Chen, M.R., Chang, J.H., Ho, C.S., Huang, F.Y., Shyur, S.D., Lin, D.S., Lee, H.C. 2006. 'Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **140A**:945-951.
- Maranda, B., Lemieux, N., Lemyre, E. 2006. 'Familial deletion 18p syndrome: case report'. *BMC Medical Genetics* [Online]**7**:6.[acedido a 15 de Fevereiro de 2008] no endereço: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/7/60>

- Morris,J.K., Savva,G.M. 2008. 'The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **146A**: 827-832.
- Nusbaum,C. et al 2005. 'DNA sequence and analyses of human chromosome 18'. *Nature* **437**: 551-555.
- Palmer,C.G., Fareed,N., Merritt,D. 1967. 'Ring Chromosome 18 in a Patient with Multiple Anomalies'. *Journal Medical Genetics*. **4**: 117-122.
- Papp,C., Ban,Z., Szigigeti,Z., Csaba,A., Beke,A., Papp,Z. 2007. 'Role of second trimester sonography in detecting trisomy 18: a review of 70 cases'. *Journal of Clinical Ultrassound*. **35**(2):68-72.
- Parker,M.J., Budd,J.L.S., Draper,E.S., Young,I.D. 2003. 'Trisomy 13 and trisomy 18 in a defined population: epidemiological, genetic and prenatal observations'. *Prenatal Diagnosis*. **23**:856-860.
- Pelikan,H., Bijlsma,E., Wijngaarden,W. 2007. 'A rare occurrence of trisomy 18 and 21 in a dizygotic twin pregnancy'. *Arch Gynecol Obstet* **276**: 533-535.
- Pont,S.J., Robbins,J.M., Bird,T.M., Gibson,J.B., Cleves,M.A., Tilford,J.A., Aikten,M.E. 2006. 'Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13'. *American Journal of medical Genetics Part A* **140A**: 1749-1756.
- Puri,R.D.; Verma,I.C. 2004. 'Dysmorphology Diagnosis'. *Indian Journal of Pediatrics*; **71**(6): 535-539.
- Ramegowda,S., Gawde,H., Hyderi,A., Savitha,M., Patel,Z., Krishnamurthy,B., Ramachandra,N. 2006. 'De novo isochromosome 18p in a female dysmorphic child'. *J Appl Genet*. **47**(4): 397-401.
- Rasmussen,S.A., Wong,L.Y., Yang,Q., May,K., Friedman,J.M. 2003. 'Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18.' *Pediatrics*.**111**: 777-784.
- Rigola,M.A., Plaja,A, Mediano,C., Miró,R., Egozcue,J., Fuster,C. 2001. 'Characterization of a heritable partial monosomy 18p by molecular and cytogenetic analyses'. *American Journal of Medical Genetics*. **104**:37-41.
- Schaub,R.L., Reveles,X.T., Baillargeon,J., Leach,R.J., Cody,J.D. 2002. 'Molecular characterization of 18p deletions: Evidence for a breackpoint cluster'. *Genetics in Medicine*. **4** (1): 15- 19.
- Sell,L.J. 1997. *The molecular characterization of chromosome 18 abnormalities associated with specific phenotypes*. Ph.D. thesis. Thomas Jefferson University.

- Shanske,A.L. 2006. 'Trisomy 18 in a Second 20-Year-Old Woman'. *American Journal of Medical Genetics Part A* **140A**:966-967.
- Shipp,T.D., Benacerraf,B.R. 2002. 'Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities'. *Prenatal Diagnosis* **22**:296-307.
- Slavotinek,A., Poyser,L., Wallace,A., Martin,F., Gaunt,L., Kingston,H. 2003. 'Two unique patients with trisomy 18 mosaicism and molecular marker studies.' *American Journal of Medical Genetics* **117A**:282-288.
- Spranger,J., Benirschke,K., Hall,J.G., Lenz,W., Lowry,R.B., Opitz,J., Pinski,L., Schwarzacher,H., Smith,D. 1992. 'Errors of Morphogenesis : Concepts and terms. Recommendations of an International Working Group'. *J Pediatr* **100**:162-165
- Stankiewicz,P. et al. 2001. 'Clinical and molecular studies in seven patients with ring chromosome 18'. *American Journal of Medical Genetics* **101**:226- 239.
- Stedman's Medical Dictionary'. Lippincott Williams and Williams. 28th edition
- Stoll,C., Clementi,M. 2003. 'Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe'. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **21**(6); 543-551.
- Swingle,H.M., Ringdahl,J., Mraz,R., Patil,S., Keppler- Noreuil,K. 2006. 'Behavioral management of a long term survivor with tetrasomy 18'. *American Journal of Medical Genetics*. **140A**: 276-280.
- Taipale,P., Hiilesmaa,V., Salonen,R., Ylostalo,P. 1997. 'Increased Nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects'. *The New England Journal of Medicine*. **337**(23):1654-1658.
- Tavares,P. 2005. 'Diagnostico pré-natal de alterações genéticas'. In: L. Graça, 3ªedição. *Medicina Materno-fetal*. Lisboa. Lidel. pp 93-102.
- Tavares,P. 2005. 'Fundamentos de Genética Médica'. In: L. Graça, 3ªedição. *Medicina Materno-fetal*. Lisboa. Lidel. pp 79-92.
- Thomas,J.V., Mezzasalma,D., Teixeira,A., Campos,L., Luescher,J.L., Beserra,I., Guimarães,M.M. 2006. 'Deficiência de Hormônio do Crescimento, Hipotireoidismo e Cromossomo 18 em Anel'. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. **50**(5): 951-956.
- Thompson,R.W., Peters,J.E., Smith,S.D. 1986. 'Intellectual, behavioral, and linguistic characteristics of three children with 18p- syndrome'. *J Dev Behav Pediatr*. **7**(1). Abstract.[online] [acedido no dia 5 de Abril de 2008] no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

- Tucker,M.E., Garringer,H.J., Weaver,D.D. 2007. 'Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues.' *American Journal of Medical Genetics Part A* **143A**:505-517.
- Turleau,C. 2008. 'Monosomy 18p'. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Online] 3:4.[acedido em 2 de Abril de 2008] no endereço : <http://www.ajrd.com/content/3/1/4>
- Veltman,J.A., et al. 2003. 'Definition of a critical region on chromosome 18 for congenital aural atresia by ArrayCGH'. *American Journal Human Genetics* **72**:1578–1584.
- Wester,U., Bondeson,M.L., Edeby,C., Annerén,G. 2006. 'Clinical and molecular characterization of Individuals with 18p deletion: A genotype- phenotype correlation'. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140 A: 1164-1171.
- Yang, J.H., et al. 2005. 'Prenatal diagnosis of trisomy 18: report of 30 cases'. *Prenatal Diagnosis*.**25**: 119-122.

