

Diagnóstico Pré-natal

O diagnóstico pré-natal começou em 1966, quando Steele e Breg mostraram que a constituição cromossômica de um feto podia ser determinada pela análise da cultura das células do líquido amniótico. Devido à associação entre a idade materna avançada e um aumento de risco de síndrome de Down já ser bem conhecida, seu relato levou diretamente ao desenvolvimento do diagnóstico pré-natal como um serviço médico. Este serviço requer a colaboração de várias disciplinas: obstetrícia; ultra-sonografia; genética clínica, para fins de avaliação, diagnóstico e consulta genética, e serviços laboratoriais. Devido à complexidade de integrar estas funções, o diagnóstico pré-natal geralmente é por encaminhamento a um programa multidisciplinar, no qual a genética tem uma parte essencial. O diagnóstico pré-natal já foi citado no contexto de muitos distúrbios genéticos específicos, e neste capítulo seu escopo, sua metodologia e suas limitações serão considerados em maiores detalhes.

A finalidade do diagnóstico pré-natal não é simplesmente detectar anomalias na vida fetal e levar ao término da gravidez quando o feto tem um defeito. As metas do diagnóstico pré-natal são as seguintes:

1. Fornecer uma faixa de escolhas informadas a casais em risco de ter um filho com uma anomalia.
2. Dar apoio e reduzir a ansiedade, especialmente entre os grupos de alto risco.
3. Permitir que os casais em risco de ter um filho com um defeito de nascimento específico, que de outro modo se antecipariam em ter um filho, iniciem uma gestação com o conhecimento de que a presença ou ausência do distúrbio no feto pode ser confirmada por testes. Muitos casais em risco de ter um filho com um grave distúrbio genético foram capazes de ter filhos saudáveis devido à disponibilidade do diagnóstico pré-natal.
4. Dar aos casais a opção de uma conduta apropriada para o iminente nascimento de uma criança com um distúrbio genético em termos de preparo psicológico, conduta na gestação/parto e cuidados pós-natais.
5. Possibilitar o tratamento pré-natal da criança afetada. Isto hoje é possível para um número muito pequeno, mas crescente, de distúrbios congênitos. Por exemplo, a grave obstrução da bexiga fetal pode ser detectada pelo ultra-som fetal. Se não for tratada, a conseqüente redução da produção de urina causará um grave oligodrâmnio, e o pouco desenvolvimento pulmonar (síndrome de Potter) resultante. O alívio da obstrução da bexiga por procedimentos de desvio *in utero* pode evitar o dano irreversível aos pulmões em desenvolvimento e também pode melhorar as anomalias renais.

INDICAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

A indicação mais comum para o diagnóstico pré-natal é a idade materna avançada. Nos EUA e Europa ocidental, de acordo com os dados estatísticos para idade materna e nascimento em comparação com o número de diagnósticos pré-natais, pelo menos a metade de todas as mulheres grávidas com mais de 35 anos faz amniocentese. Nos EUA, os tribunais consideram um médico negligente se ele não oferecer o diagnóstico pré-natal a mulheres consideradas como tendo idade materna avançada.

A principal condição de risco para as gestantes com idade avançada é a síndrome de Down (Fig. 18.1). A despeito da ampla disponibilidade de diagnóstico pré-natal para mulheres com mais idade, a maioria dos fetos com síndrome de Down não é identificada pré-natalmente porque a maioria de tais gestações é em mães com menos de 35 anos de idade, que são, portanto, muito jovens para que sejam elegíveis para amniocentese ou punção de vilosidades coriônicas (CVS) de forma rotineira. Para mulheres com menos de 35 anos, novos testes não-invasivos podem ajudar a identificar uma grande proporção de fetos em risco. Tais testes "não-invasivos" incluem triagem do soro materno (MSS) juntamente com exame de ultra-sonografia para triar fetos com síndrome de Down, defeitos de tubo neural (NTDs) e outras anomalias. Estes testes serão descritos mais adiante.

O diagnóstico pré-natal não pode ser usado para excluir todas as anomalias fetais possíveis. Ele é limitado a determinar se o feto tem (ou talvez tenha) uma determinada condição para a qual um risco aumentado é indicado pela idade materna avançada, história familiar ou outros fatores de risco bem definidos. Se a amniocentese é feita por qualquer motivo, tanto o nível de alfa-fetoproteína (AFAFP) do líquido amniótico (discutido mais adiante) quanto o cariótipo são determinados para triar NTDs abertos e anomalias cromossômicas, respectivamente. Outros testes são feitos apenas para indicações específicas.

CONSULTA GENÉTICA PARA DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Os pais que estão considerando um diagnóstico pré-natal precisam de informações que lhes permitam compreender sua situação e dar ou não seu consentimento para o procedimento. Além disso, a equipe profissional do programa de diagnóstico pré-natal (médico, enfermeira e geneticista) devem avaliar a situação, determinar o risco genético e verificar se outros problemas genéticos tam-

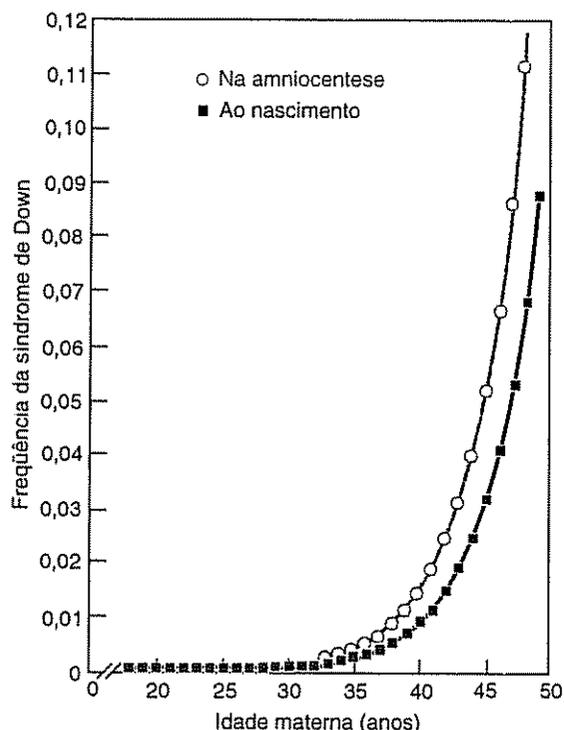


Fig. 18.1 Incidência de trissomia do 21 dependente da idade materna ao nascimento e na época da amniocentese. Ver também Cap. 10 (Dados de Hook E. B., Cross P. K., Schreinemachers D. M. [1983] Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants JAMA 249:2034-2038)

bém devem ser considerados. A origem étnica ou a história familiar podem indicar a necessidade de testes de portador dos genitores antes do teste de diagnóstico pré-natal. Por exemplo, devemos considerar o risco de doença de Tay-Sachs no feto de um casal de judeus Ashkenazi encaminhado por qualquer motivo.

A consulta genética preliminar dos candidatos ao diagnóstico pré-natal em geral lida com o seguinte: (1) o risco de que o feto seja afetado; (2) a natureza e as prováveis conseqüências do problema específico; (3) os riscos e as limitações dos procedi-

mentos a serem usados; (4) o tempo necessário antes que se tenha um relato e (5) a possível necessidade de repetir o procedimento no caso de falha da tentativa. Além disso, o casal deve ser alertado para o fato de que o resultado pode ser de difícil interpretação, que outros testes e consultas podem ser necessários, e que, mesmo assim, os resultados podem não ser necessariamente definitivos.

Finalmente, embora a grande maioria dos diagnósticos pré-natais termine em um bom resultado, as opções disponíveis aos pais no evento de uma anomalia, no qual o término da gestação é apenas uma, devem ser discutidas. *Acima de tudo, os pais devem entender que ao fazer um diagnóstico pré-natal eles não estão obrigados a terminar a gestação no caso de uma anomalia ser determinada.* O objetivo do diagnóstico pré-natal é determinar se a criança é afetada ou não pelo distúrbio em questão. O diagnóstico de uma criança afetada pode, pelo menos, permitir que os pais se preparem emocional e medicamente para lidar com um neonato que tem um distúrbio.

Várias doenças ainda não podem ser diagnosticadas na fase pré-natal, mas a cada mês distúrbios adicionais são acrescentados à lista de condições para as quais é possível o diagnóstico pré-natal (p. ex., ver Quadro 18.1). Manter-se em dia com as rápidas mudanças e servir como fonte central de informação sobre a atual situação dos testes pré-natais é uma das contribuições da genética clínica à prática médica em geral.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Os métodos atualmente usados para diagnóstico pré-natal, tanto invasivos quanto não-invasivos, são mostrados no Quadro 18.2. Tanto a amniocentese quanto a CVS são procedimentos invasivos associados a um pequeno risco de perda fetal. Assim, o uso da amniocentese ou da CVS é indicado apenas para uma pequena porcentagem de grávidas, que atendem aos critérios de diagnóstico pré-natal já descritos. Em contraste, uma combinação de MSS ou triagem tripla (descrita mais adiante) e ultra-sonografia pode ser usada para avaliação fetal em gestações de baixo risco, bem como em *algumas* gestações de alto risco, pois ambas são não-invasivas e sem risco para o feto. A MSS pode ajudar a identificar fetos em risco aumentado de NTDs abertos, algumas anomalias cromossômicas, incluindo síndrome de Down, e outros distúrbios, como descrito neste capítulo.

As Principais Indicações para Diagnóstico Pré-natal por Testes Invasivos

As orientações em geral aceitas para a elegibilidade de grávidas para diagnóstico pré-natal por amniocentese ou CVS são baseadas na evidência de que o risco para uma anomalia fetal é pelo menos tão grande quanto o risco de aborto pelo próprio procedimento. Atualmente, mais de 200 distúrbios genéticos* podem ser diagnosticados na fase pré-natal usando-se amniocentese ou CVS. À medida que o escopo do diagnóstico pré-natal se ampliar e a tecnologia melhorar, as orientações certamente mudarão, mas, no momento, as principais indicações para diagnóstico pré-natal são as seguintes:

1. **Idade materna avançada.** A definição de idade materna avançada varia um pouco entre os centros de genética pré-natal, mas em geral é de pelo menos 35 anos ao engravidar. Esta idade foi selecionada porque aos 35 anos o risco de um feto com uma anomalia cromossômica é aproximadamente

igual ao risco de aborto associado à amniocentese (ver Quadro 10.1 para riscos específicos de idade materna para um feto com uma anomalia cromossômica).

2. **Filho anterior com uma anomalia cromossômica de novo.** Embora os genitores de um filho com uma anomalia cromossômica possam ter cromossomos normais, em algumas situações ainda pode haver um risco aumentado de uma anomalia cromossômica em um filho subsequente. Por exemplo, se uma mulher tem um filho com síndrome de Down aos 30 anos de idade, o risco de recorrência para *qualquer* anomalia cromossômica é de cerca de 1/100, em comparação ao risco populacional relacionado à idade de cerca de 1/390. O mosaïcismo parental é uma explicação possível para o aumento de risco, mas na maioria dos casos o mecanismo de aumento do risco é desconhecido.

3. **Presença de anomalias cromossômicas estruturais em um dos genitores.** Aqui, o risco de uma anomalia cromossômica em uma criança varia dependendo do tipo de anomalia e, às vezes, do genitor de origem. O risco maior, 100% para a síndrome de Down, ocorre apenas se um dos genitores tiver uma translocação robertsoniana 21q21q ou um isocromossomo (ver Cap. 10).
4. **História familiar de um distúrbio genético que pode ser diagnosticado ou excluído por análise bioquímica ou de DNA.** A maioria dos distúrbios neste grupo é causada por defeitos monogênicos e, portanto, tem riscos de recorrência de 25% ou 50%. Os casos nos quais os genitores foram diagnosticados como sendo portadores após um teste de triagem populacional em vez de após o nascimento de um filho afetado também estão nesta categoria. Mesmo antes da análise de DNA tornar-se disponível, vários distúrbios bioquímicos podiam ser identificados na fase pré-natal, e a análise de DNA aumentou muito este número. O Quadro 18.1 fornece alguns exemplos de distúrbios monogênicos relativamente comuns para os quais o diagnóstico pré-natal pode ser feito pela análise de DNA (seja por análise de mutação ou análise de ligação).
5. **História familiar de um distúrbio ligado ao X para o qual não há teste diagnóstico pré-natal específico.** Quando não há método alternativo, os genitores de um menino afetado com um distúrbio ligado ao X podem usar a determinação do sexo fetal para ajudá-los a decidir se conti-

nuam ou interrompem uma gestação subsequente devido ao risco de recorrência, que pode ser de até 25%. Para distúrbios ligados ao X, tais como a distrofia muscular Duchenne e as hemofilias A e B, entretanto, nos quais o diagnóstico pré-natal pela análise de DNA está disponível, primeiro é determinado o sexo fetal e depois é feita a análise de DNA, se o feto for masculino. Em ambas as situações mencionadas, o diagnóstico genético pré-implantação (ver discussão posterior) pode ser uma opção para permitir a transferência para o útero apenas dos embriões determinados como não sendo afetados pelo distúrbio em questão.

6. **Risco de um defeito de tubo neural.** Os parentes em primeiro grau (e parentes em segundo grau em alguns centros) de pacientes com NTD são elegíveis para amniocentese em função de um aumento de risco de ter um filho com um NTD (ver Quadro 15.8). Muitos NTDs abertos hoje podem ser detectados por outros testes não-invasivos, entretanto, como descrito mais adiante.
7. **Triagem do soro materno e ultra-som.** A avaliação genética e os testes posteriores são recomendados quando as anomalias fetais são detectadas por triagem rotineira de gestações de baixo risco por MSS ou ultra-som fetal (ver mais adiante).

*O número de aproximadamente 200 distúrbios é derivado dos listados no web site Genetests (<http://www.genetests.org>) e não inclui testes que podem estar disponíveis em outros laboratórios.

A ultra-sonografia, além de sua função na avaliação da idade gestacional e do crescimento fetal, permite o diagnóstico de várias anomalias morfológicas, muitas das quais são de origem genética, em idades gestacionais iniciais (ver mais adiante).

bas as dosagens são extremamente úteis no diagnóstico pré-natal, principalmente para avaliar o risco de um NTD aberto, mas também por outros motivos (ver discussão mais adiante).

Testes Invasivos

AMNIOCENTESE

Amniocentese refere-se ao procedimento de remover uma amostra de líquido amniótico transabdominalmente com uma seringa (Fig. 18.24). O líquido amniótico contém células de origem fetal que podem ser cultivadas para testes diagnósticos. Antes da amniocentese, a varredura ultra-sonográfica era rotineiramente usada para confirmar a viabilidade fetal, a idade gestacional (medindo o diâmetro biparietal fetal e o tamanho femural), o número de fetos, a normalidade estrutural e a posição ideal para a inserção da agulha pelo estabelecimento da posição do feto e da placenta. A amniocentese é feita sem que a paciente fique internada, tipicamente entre a 15.^a e a 16.^a semana após o primeiro dia do último período menstrual. Entretanto, o procedimento tem sido feito em um estágio mais precoce na gestação, até mesmo entre a 10.^a e a 14.^a semana em alguns centros.

Além da análise cromossômica fetal, a concentração de AFP pode ser dosada no líquido amniótico para detectar NTDs abertos. A AFP é uma glicoproteína fetal produzida principalmente no fígado, secretada na circulação fetal e excretada pelos rins no líquido amniótico via urina fetal. A AFP entra na corrente sanguínea materna via placenta, membranas amnióticas e circulação maternofetal. Ela pode, portanto, ser dosada tanto no líquido amniótico (AFAFP) quanto no soro materno (MSAFP). Am-

QUADRO 18-1

Distúrbios Monogênicos Comuns Selecionados para os Quais o Diagnóstico Pré-natal por Análise de DNA É Possível em Muitas Famílias

Distúrbio	Herança
Acondroplasia	AD
Doença do rim policístico autossômica dominante	AD
Doença de Huntington	AD
Distrofia miotônica	AD
Neurofibromatose, tipo I	AD
Retinoblastoma	AD
Fibrose cística	AR
Hiperplasia adrenal congênita	AR
Ataxia de Friedreich	AR
Fenilcetonúria	AR
Anemia falciforme	AR
Atrofia de músculo espinhal	AR
Doença de Tay-Sachs	AR
Talassemias α e β	AR
Distrofia muscular de Duchenne e Becker	Ligada ao X
Síndrome do X frágil	Ligada ao X
Hemofilia A e B	Ligada ao X
Deficiência de ornitina transcarbamilase	Ligada ao X

AR = autossômica recessiva; AD = autossômica dominante

QUADRO 18-2

Métodos de Diagnóstico Pré-natal**Testes Invasivos**

Amniocentese
 Punção de vilosidades coriônicas
 Cordocentese
 Diagnóstico genético pré-implantação

Testes Não-invasivos

Alfa-fetoproteína do soro materno
 Triagem de soro materno
 Ultra-sonografia
 Isolamento de células fetais da circulação materna

A concentração de AFP é dosada por imunoenensaio, um método relativamente simples e barato que pode ser aplicado a todas as amostras de líquido amniótico, independente da indicação específica para a amniocentese. Quando é usada a dosagem de AFAFP em conjunto com a varredura ultra-sonográfica entre a 18.^a e a 19.^a semana de gestação, cerca de 99% dos fetos com espinha bífida aberta e absolutamente todos os fetos com anencefalia podem ser identificados. Para interpretar estes achados, a faixa normal deve ser estabelecida em relação à idade gestacional e outros fatores, além de um NTD aberto, que podem aumentar o nível de AFAFP. Os fatores que potencialmente levam a concentrações anormalmente altas de AFP no líquido amniótico incluem os seguintes:

1. Subestimativa da idade gestacional. A concentração de AFP é mais alta entre a 12.^a e a 14.^a semana de gestação que na 16.^a semana, quando mais frequentemente é feita a amniocentese.
2. Contaminação de sangue fetal.
3. Morte fetal.
4. Gestação de gêmeos.
5. Anomalias fetais, incluindo onfalocele e pelo menos uma forma de nefrose congênita, bem como outros problemas raros.

6. Outra variação inexplicada na concentração normal de AFP no líquido amniótico.

Algumas destas causas de um nível elevado de AFAFP podem ser identificadas por exame ultra-sonográfico.

A principal complicação associada à amniocentese de meio trimestre é um risco de 0,5% a 1% de induzir aborto acima do risco básico de aproximadamente 2% a 3% de qualquer gestação neste estágio. Outras complicações são raras, incluindo vazamento de líquido amniótico, infecção e dano ao feto pela punção da agulha. Como já foi mencionado antes, a amniocentese pode ser feita entre a 10.^a e a 14.^a semana. Um estudo aleatório que comparou a segurança e o resultado fetal da amniocentese realizada mais cedo *versus* a amniocentese de meio trimestre demonstrou um risco aumentado de aborto espontâneo de 2,6% no grupo mais precoce *versus* 0,8% no grupo de meio trimestre. A única anomalia congênita encontrada como estando aumentada na amniocentese realizada mais cedo é o *talipes equinovarus* (pé torto), com uma incidência de 1,3% *versus* o risco da população em geral de 0,1% a 0,3% (um risco que não está aumentado na amniocentese de meio trimestre). Para evitar a imunização de Rh da mãe (ver Cap. 14), a administração de imunoglobulina Rh é rotineira para as mulheres Rh negativo após qualquer procedimento invasivo (incluindo a amniocentese e os dois procedimentos descritos nas seções que se seguem, CVS e cordocentese).

PUNÇÃO DE VILOSIDADE CORIÔNICA-

Desenvolvimento Embrionário e Vilosidades Coriônicas. Uma breve revisão do desenvolvimento inicial das vilosidades coriônicas ajuda a esclarecer a base da técnica da CVS (Fig. 18.3). As vilosidades são derivadas do trofoblasto, a parte extra-embrionária do blastocisto. Durante a implantação, o trofoblasto diferencia-se em citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto. O sinciciotrofoblasto invade a parede uterina e eventualmente forma lacunas, nas quais o sangue materno se acumula. Ao

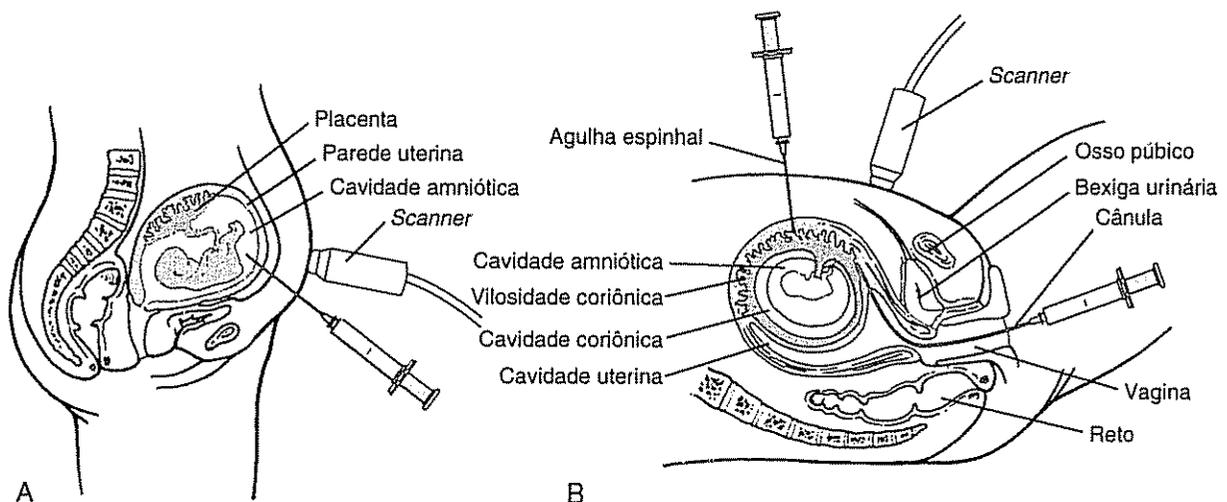


Fig. 18.2 A. Amniocentese Uma agulha é inserida transabdominalmente na cavidade amniótica, e uma amostra do líquido amniótico (em geral cerca de 20 ml) é colhida com uma seringa para estudos diagnósticos (p. ex. estudos cromossômicos, dosagens enzimáticas ou análise de DNA). A ultra-sonografia é feita rotineiramente antes ou durante o procedimento. B. Punção de vilosidade coriônica. Dois enfoques alternativos de coleta: transcervical (por meio de uma cânula flexível) e transabdominal (com uma agulha espinhal). Em ambos os enfoques, o sucesso e a segurança dependem do uso de imagens de ultra-som (*scanner*) (De Moore K L e Persaud T V N [1998] *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 6.^a ed. WB Saunders, Philadelphia)

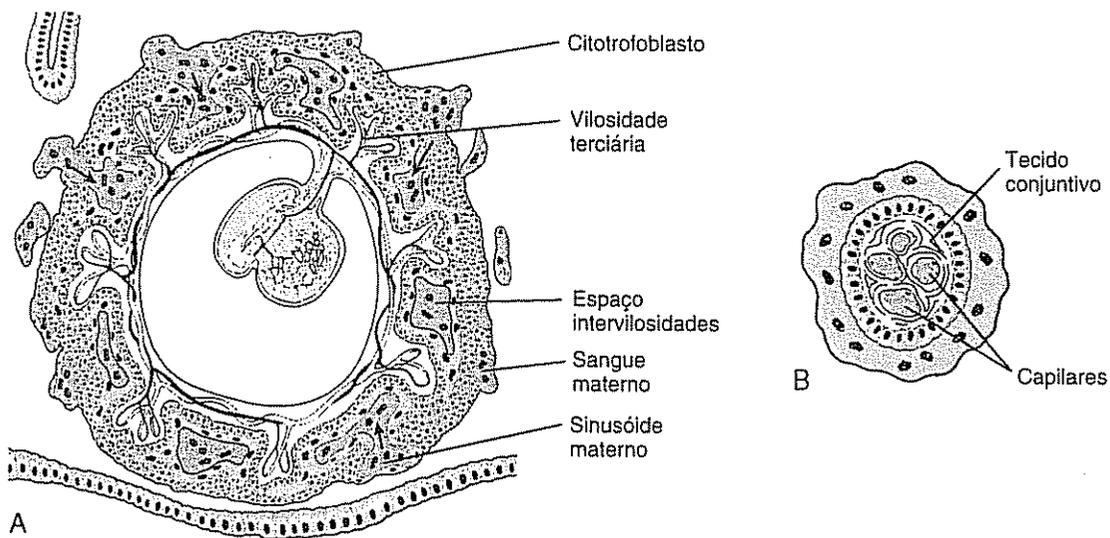


Fig. 18.3 Desenvolvimento das vilosidades coriônicas terciárias e placenta. A, Corte diagramático de um embrião implantado e placenta com cerca de 21 dias. B, Corte de uma vilosidade terciária mostrando o estabelecimento da circulação no cerne mesenquimal, citotrofoblasto e sincitiotrofoblasto (De Moore K. L. [1988] *The Developing Human: Clinically Oriented Embriology*, 4.ª ed WB Saunders, Philadelphia)

final da segunda semana, as **vilosidades coriônicas primárias** são formadas como proliferações do citotrofoblasto que se projetam no sincitiotrofoblasto. As vilosidades logo começam a se ramificar, e o mesênquima cresce nelas para formar um cerne. A formação de um cerne caracteriza as **vilosidades secundárias**. As redes de capilares desenvolvem-se no cerne mesenquimal, e a circulação é estabelecida. As vilosidades são então **vilosidades terciárias**. As vilosidades terciárias ramificam-se muito e, ao final da oitava semana, cobrem toda a superfície do saco coriônico como o *chorion frondosum*. Parte do córion subsequentemente se torna o *córion liso (chorion laeve)*, à medida que as vilosidades nesta área degeneram. As vilosidades que são colhidas para diagnóstico pré-natal são as vilosidades terciárias do *chorion frondosum* e são compostas de um cerne mesenquimal, de citotrofoblasto e de uma camada externa de sincitiotrofoblasto.

Vantagens e Riscos da Coleta de Vilosidades Coriônicas. A CVS envolve a biópsia de tecido da área vilosa do córion transcervical ou transabdominalmente, em geral entre a 10.ª e a 12.ª semana de gestação (ver Fig. 18.2B). A principal vantagem da CVS comparada com a amniocentese de meio trimestre é que a CVS permite que os resultados estejam disponíveis em um estágio mais inicial da gestação, reduzindo, assim, o período de incerteza e permitindo que o término, se escolhido, seja feito no primeiro trimestre e sem que a paciente seja internada. Entretanto, a AFP não pode ser dosada neste estágio (em contraste com as 15 a 16 semanas em que é feita a amniocentese), e a triagem para NTDs abertos deve ser feita por MSS com aproximadamente 16 semanas de gestação. Como na amniocentese, o ultra-som é usado antes da CVS para determinar o melhor enfoque para a coleta. O aumento na taxa de perda fetal decorrente da CVS é de cerca de 1%, adicional ao risco básico de 2% a 5% após 7 a 12 semanas de gestação. O sucesso da análise cromossômica é o mesmo que aquele visto na amniocentese (mais de 99%). Entretanto, cerca de 2% das coletas CVS levam a resultados ambíguos devidos a mosaicismos cromossômicos (incluindo verdadeiro e pseudomosaicismo, ver

adiante). Nestas situações, é recomendado o acompanhamento com amniocentese para estabelecer se o feto tem uma anomalia cromossômica.

CORDOCENTESE

A cordocentese é um procedimento usado para obter uma amostra de sangue fetal diretamente do cordão umbilical com orientação ultra-sonográfica. A amostra de sangue fetal precisa de apenas alguns dias em cultura para se ter células adequadas para a análise cromossômica ou estudos hematológicos. A cordocentese é usada para acompanhar um exame ultra-sonográfico que mostrou alguma anomalia fetal, quando a cultura de células amnióticas falhou ou produziu resultados ambíguos ou quando o diagnóstico por DNA não é possível para um distúrbio que possa ser identificado por testes bioquímicos do plasma fetal ou células do sangue. A cordocentese em geral é feita entre a 19.ª e a 21.ª semana de gestação, e a incidência de perda fetal em decorrência do procedimento é de aproximadamente 2% a 3%.

Teste Não-invasivo

TRIAGEM DO SORO MATERNO PARA DOSAGEM DE ALFA-FETOPROTEÍNA NA 16.ª SEMANA

Quando o feto tem um NTD aberto, a concentração de AFP é mais alta que o normal no soro materno, bem como no líquido amniótico. Esta observação é a base para o uso de dosagem de MSAFP na 16.ª semana como um teste para os NTDs abertos. Como cerca de 95% das crianças com NTDs nascem em famílias sem história conhecida destas malformações, um teste relativamente simples que pode ser seguido por testes mais específicos constitui um instrumento de triagem importante. Como mostra a Fig. 18.4, há uma superposição considerável entre a faixa normal para MSAFP e a faixa de concentração encontrada quando o feto tem um NTD aberto. Se uma concentração elevada é definida como dois múltiplos da média, podemos estimar que 20% dos fetos com NTDs permanecem não-detectados.

Uso Combinado de Triagem do Soro Materno para Alfa-fetoproteína e Ultra-som. O uso combinado de dosagem de MSAFP com uma detalhada ultra-sonografia diagnóstica (ver discussão posterior) é próximo, em termos de precisão, de AFAP e ultra-som para a detecção de NTDs abertos. Como a dosagem de MSAFP não é invasiva, sua medida, juntamente com a ultra-sonografia, é preferida para diagnóstico de NTDs abertos em muitos centros. Assim, em muitos programas de diagnóstico pré-natal, os parentes em primeiro grau, segundo grau ou mais remotos de pacientes com NTDs podem ter uma dosagem de MSAFP (em 16 semanas) seguida de ultra-som detalhado (em 18 semanas).

A suplementação periconcepcional com ácido fólico (pelo menos 1 mês antes da concepção e continuada durante o primeiro trimestre de gestação) tem demonstrado que diminui a incidência de NTDs em quase 75% (ver Cap. 15). Reduções na incidência de outros defeitos de nascimento também têm sido demonstradas. Todas as mulheres grávidas devem receber esta informação. A dosagem recomendada de ácido fólico aumenta com o risco estimado de NTD (uma dose maior é dada a mulheres com risco aumentado com base em uma história familiar positiva).

TRIAGEM DO SORO MATERNO (TRIAGEM TRIPLA)

A MSS, às vezes chamada de triagem tripla, dosa três marcadores sanguíneos e está disponível para a maioria das mulheres grávidas entre 15 e 20 semanas de gestação para identificar as que têm risco aumentado de síndrome de Down, trissomia do 18 e NTD (neste último dosando especificamente AFP, como já discutido).

	AFP	uE3	HCG
Risco aumentado de síndrome de Down	↓	↓	↑
Trissomia do 18	↓	↓	↓
NTD	↑	não-aplicável	não-aplicável

Os três componentes do soro dosados neste teste de triagem incluem AFP, estriol não-conjugado (uE3) e gonadotrofina co-

riônica humana (HCG). Nas gestações com síndrome de Down, os níveis de AFP e uE3 estão *reduzidos* no soro materno, com valores médios de cerca de 0,72 e 0,73 múltiplos da média, respectivamente, em comparação aos controles. (Por definição, o controle múltiplo da média é 1,0). A concentração de uE3 também é reduzida nas mulheres que são fumantes e, em geral, nos casos de imaturidade do feto. Os níveis extremamente baixos podem indicar deficiência de esteróide sulfatase ou síndrome de Smith-Lemli-Opitz. A HCG no soro materno está significativamente mais *alta* que o normal quando o feto tem síndrome de Down, com um valor médio de dois múltiplos da média. A triagem usando apenas a idade materna detecta cerca de 30% das gestações com síndrome de Down, enquanto dosando-se todos os três marcadores bioquímicos e também se considerando a idade materna a detecção de gestações com síndrome de Down é aumentada para aproximadamente 60%.

Quando o nível de todos esses três marcadores bioquímicos é baixo, o risco de trissomia do 18 está significativamente aumentado. De fato, a taxa de detecção da trissomia do 18 é tida como sendo maior que 80%. Outros marcadores de segundo trimestre estão sendo investigados para acentuar esta forma de triagem. Além disso, vários estudos estão sendo feitos para identificar e avaliar o uso de marcadores bioquímicos, incluindo β -HCG livre e proteína placentária associada à gestação (PAPP-A), para a previsão de síndrome de Down e trissomia do 18 no primeiro trimestre de gestação.

É crucial que as mulheres e seus parceiros sejam informados de que a MSS, seja no primeiro ou segundo trimestre, é apenas um teste de *triagem* e não um instrumento diagnóstico. Um teste de MSS é considerado como "triagem positiva" para a síndrome de Down uma vez que o ultra-som tenha confirmado a idade fetal e que o risco estimado seja equivalente ou maior que o risco para uma mulher de 35 anos. Outras informações e testes diagnósticos (p. ex., amniocentese) devem ser oferecidos a mulheres cujo teste de triagem MSS deu positivo. As mulheres cujo resultado do teste de triagem MSS é considerado "negativo" devem estar cientes de que seu risco de ter um filho com síndrome de Down, trissomia do 18 ou um NTD, embora muito reduzido, não é zero (o resultado é apenas uma estimativa de risco).

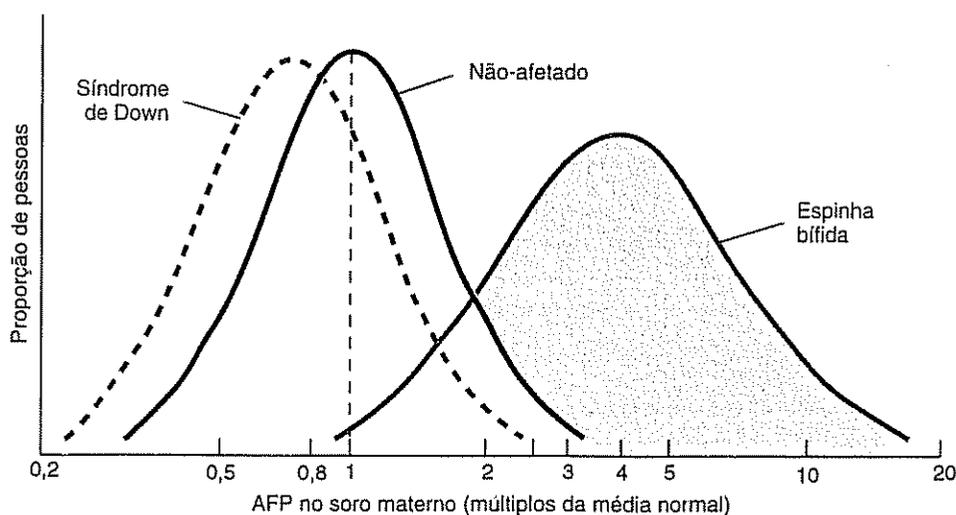


Fig. 18 4 Concentração materna de alfa-fetoproteína (AFP), expressa como múltiplos da média, em fetos normais, fetos com defeitos de tubo neural aberto e fetos com síndrome de Down (Redesenhado de Wald N J., Cuckle H S [1987] Recent advances in screening for neural tube defects and Down syndrome In Rodeck C [ed] Prenatal Diagnosis Baillière Tindall, London, pp 649-676)

Em muitas clínicas, a MSS já se tornou um teste padrão oferecido a todas as mulheres grávidas; assim, este teste está mais relacionado às preocupações diárias do clínico geral do que às anomalias raras ou mesmo às condições genéticas comuns que constituem o tema da genética médica. Os profissionais de cuidados de saúde devem estar cientes das limitações e dos benefícios da MSS e devem conhecer o procedimento correto no evento de um teste de triagem positivo.

ULTRA-SONOGRAFIA

A triagem de alta resolução é cada vez mais importante no diagnóstico pré-natal para a avaliação fetal e para a detecção de anomalias morfológicas (Fig 18.5). Ela permite a determinação precisa da idade fetal, identifica gestações múltiplas e verifica a viabilidade fetal. Pode ser usada ainda no segundo trimestre para identificar o sexo fetal com alto grau de precisão. O ultra-som transabdominal, o método tradicional, hoje é suplementado com aumento de frequência pelo ultra-som transvaginal para avaliar a viabilidade fetal e a idade gestacional e, no primeiro trimestre, para detectar vários tipos importantes de anomalias, tais como anencefalia e higroma cístico (Quadro 18.3). Assim, muitas

malformações são hoje detectáveis em primeiro lugar pela ultrasonografia de rotina, mesmo sem uma história familiar que indique um risco aumentado. A avaliação do acompanhamento a longo prazo falhou em dar uma evidência de que a ultrasonografia seja prejudicial para o feto ou para a mãe.

Ultra-som Pré-natal para Aneuploidia Cromossômica.

Várias anomalias fetais que podem ser detectadas por ultra-som estão associadas a aneuploidias cromossômicas. O Quadro 18.4 mostra a prevalência de defeitos cromossômicos fetais nos fetos com anomalias selecionadas isoladas e com anomalias múltiplas detectadas por ultra-som. Um exemplo de um marcador útil de ultra-som para avaliar o risco de aneuploidia fetal é a dosagem da translucência nucal fetal (NT), que quantifica a translucência subcutânea entre a pele e o tecido mole que recobre a coluna cervical. A NT pode estar aumentada devido a um acúmulo anormal de líquido na parte posterior do pescoço fetal no primeiro trimestre (10 a 14 semanas). O risco de aneuploidia, que varia com a idade materna e a idade gestacional, também depende do grau de NT. A triagem para aumento de NT requer operadores altamente habilitados, pois a colocação do compasso de calibre pode resultar em uma variação significativa na medida. Este tes-

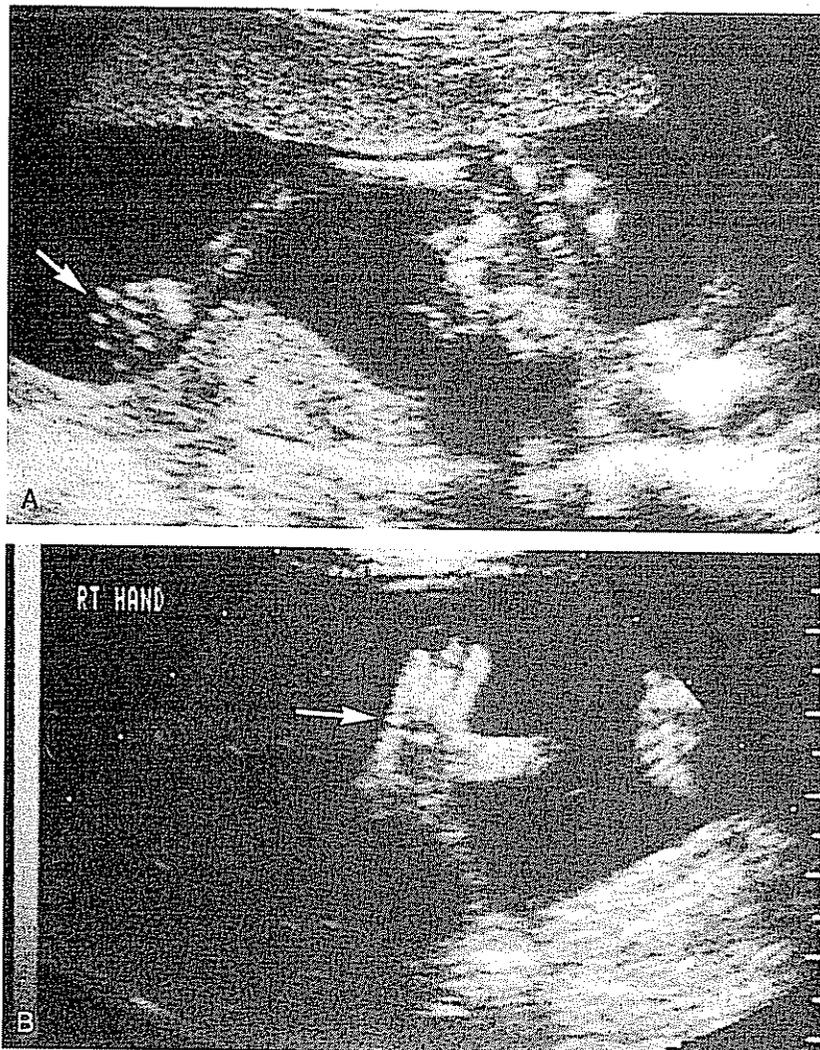


Fig. 18.5 Ultra-sonografias das mãos (*setas*) de feto normal (A) e feto com síndrome de Holt-Oram (B), um defeito autossômico dominante com anomalias variáveis cardíacas e dos membros. A imagem da mão (B) mostra que só existem três dedos óbvios e um polegar. O polegar é anormal em forma (grande e espesso), bem como em posição. (Fotos por cortesia de A. Toi, Toronto General Hospital.)

QUADRO 18-3

Exemplos de Defeitos que Podem Ser Diagnosticados ou Excluídos por Ultra-som Diagnóstico Pré-natal**Distúrbios Monogênicos**

Holoprosencefalia
Doença infantil do rim policístico
Síndrome de Meckel-Gruber (um distúrbio autossômico recessivo com encefalocele, polidactilia e rins policísticos)
Síndrome de Fryns (um distúrbio autossômico recessivo, em geral letal perinatalmente, com anomalias da face, do diafragma, dos membros, das vias geniturinárias e do sistema nervoso central)

Distúrbios em Geral Tidos como Multifatoriais

Fenda labial
Pé torto
Defeitos cardíacos congênicos
Defeitos de tubo neural

Anomalias que Podem Indicar uma Síndrome

Genitália anormal
Higroma cístico
Polidactilia
Onfalocele
Defeitos de raio radial

te de triagem detecta até 80% das gestações com síndrome de Down. Além da aneuploidia cromossômica, o aumento de NT também pode indicar um defeito cardíaco subjacente ou síndrome genética. Quando a possibilidade de um defeito cromossômico está aumentada, ela pode ser confirmada ou excluída pela análise cromossômica fetal. A determinação do cariótipo fetal é importante para a tomada de decisão sobre a continuidade da gestação, o acompanhamento da gestação e o parto, se a gestação for continuada, e para a consulta genética com relação às futuras gestações.

Ultra-som Pré-natal para Distúrbios Monogênicos.

Quando um feto está em risco de um distúrbio monogênico para o qual a lesão genética exata não é conhecida, a ultra-sonografia detalhada às vezes pode ser o único método possível de diagnóstico pré-natal. Por exemplo, o diagnóstico pré-natal da síndrome de Meckel-Gruber (ver Quadro 18.3) no momento só pode ser feito por ultra-som. Embora a detecção de uma anomalia estrutural específica (p. ex., encefalocele) indique a recorrência desta síndrome, a ausência de anomalias detectáveis não exclui inteiramente o distúrbio, pois as anomalias estruturais podem ser perdidas em função da variabilidade na apresentação clínica ou das limitações do procedimento. Uma vez identificados os genes associados a este distúrbio, os testes específicos de DNA substituirão a ultra-sonografia no diagnóstico pré-natal desta condição.

Em alguns casos para os quais o teste de DNA é possível, mas uma amostra de sangue ou tecido não está disponível para estudos de DNA ou proteína, a ultra-sonografia diagnóstica pode ser apropriada, mesmo se o risco de recorrência for baixo. Por exemplo, uma mulher pode se apresentar com 16 semanas de gestação dizendo que sua gestação anterior resultou em um natimorto com características altamente sugestivas do grave distúrbio ósseo osteogênese imperfeita, tipo II (ver Cap. 12). Nenhuma autópsia foi feita e não existem amostras de tecido disponíveis deste natimorto. A osteogênese imperfeita, tipo II, geralmente se deve a uma nova mutação

QUADRO 18-4

Prevalência de Defeitos Cromossômicos Fetais com Anomalias Isoladas e Múltiplas Detectadas Ultra-sonograficamente*

Anomalia	Defeitos Cromossômicos (%)	
	Achado Isolado	Achados Múltiplos
Ventriculomegalia	2	17
Cistos no plexo coróide	1	48
Higroma cístico	52	71
Edema nucal	19	45
Hérnia diafragmática	2	49
Defeitos cardíacos	16	66
Atresia duodenal	38	64
Exonfalia	8	46
Anomalias renais	3	24

*Estas anomalias comuns em ultra-som estão mais tipicamente associadas à trissomia do 21, trissomia do 18, trissomia do 13 ou 45,X, mas podem estar associadas a qualquer anomalia cromossômica. Adaptado de Snijders R. J. M., Nicolaides K. H. (1996) *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. The Parthenon Publishing Group, New York

dominante, com um risco empírico de recorrência de 6% devido a mosaicismo na linhagem germinativa. Em aproximadamente 5% das famílias, entretanto, a condição pode ser herdada de modo autossômico recessivo. Considerando que há um risco de recorrência aumentado do distúrbio para a atual gestação desta mulher, é indicada a ultra-sonografia diagnóstica. O achado de um feto normal seria tranquilizador, enquanto a identificação de um feto com múltiplas fraturas orientaria a conduta do restante da gestação. Também se deve observar que alguns laboratórios podem estar preparados para fazer testes de colágeno em tais situações se o casal optar por fazer um teste mais cedo, embora invasivo.

Ultra-som Pré-natal para Distúrbios Multifatoriais.

Várias anomalias isoladas que podem recorrer em famílias e que são tidas como tendo herança multifatorial também podem ser identificadas por ultra-sonografia (ver Quadro 18.3), incluindo malformações de tubo neural (Fig. 18.6). A ecocardiografia fetal é oferecida em um número crescente de centros para uma avaliação detalhada de gestações de risco para um defeito cardíaco congênito (Quadro 18.5).

Determinação do Sexo Fetal. O ultra-som pode ser usado a partir da 15^a semana de gestação para determinar o sexo fetal. Esta determinação pode ser um prelúdio ou auxiliar importante no diagnóstico pré-natal de distúrbios ligados ao X (p. ex., hemofilia) para mulheres identificadas como tendo um risco aumentado. Um casal pode decidir não fazer um teste invasivo se um feto feminino (e, portanto, não-afetado) for identificado por ultra-som.

O equipamento e as técnicas usadas na ultra-sonografia permitem hoje a detecção de muitas malformações pela ultra-sonografia rotineira. Uma vez que se detecte ou se suspeite de uma malformação no ultra-som de rotina deve-se organizar um estudo detalhado para melhor avaliação. Além disso, uma consulta com um geneticista clínico de uma unidade perinatal deve ser iniciada para informações e outras investigações. O achado de um feto normal pode ser cautelosamente tranquilizador, en-

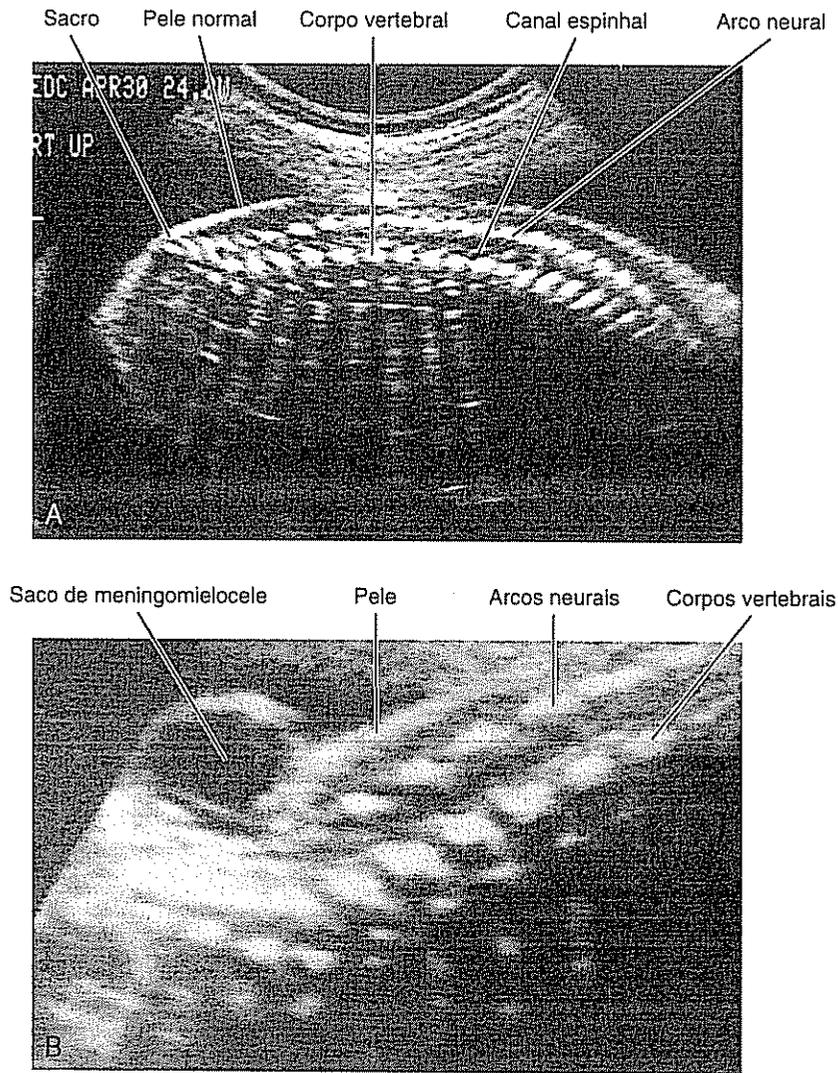


Fig. 18.6 Ultra-sonografias do canal espinhal e tubo neural de um feto normal com 24 semanas de gestação (A) e um feto com defeito de tubo neural (B). A imagem em A é uma visão longitudinal da linha média, com o sacro à esquerda e a coluna torácica à direita. Notar as duas fileiras paralelas de eco branco que representam os arcos neurais. Também são mostrados os ecos dos corpos vertebrais e a pele intata de revestimento. A figura B mostra claramente o saco de meningocele em protrusão na pele. Compare com a Fig. 15.7 (Fotos por cortesia de A. Toi, Toronto General Hospital.)

quanto a identificação de um feto com uma anomalia permite ao casal optar ou por uma gravidez apropriada e conduta de parto ou pelo término da gestação.

TECNOLOGIAS EMERGENTES PARA DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Diagnóstico Genético Pré-implantação

O diagnóstico genético pré-implantação é o uso de técnicas moleculares ou citogenéticas durante a fertilização *in vitro* (IVF) para selecionar embriões livres de uma condição genética específica para transferir para o útero. Esta tecnologia foi desenvolvida em um esforço para oferecer uma alternativa aos casais que se opõem ao término da gestação e têm um risco significativo de um distúrbio genético específico ou aneuploidia em sua prole. O diagnóstico genético pré-implantação pode ser feito usando-se técnicas de micromanipulação para remo-

ver um glóbulo polar (ver Cap. 2) ou por biópsia de uma única célula de um blastômero com 6 a 8 células após IVF. A análise molecular usando a reação em cadeia da polimerase foi feita para vários distúrbios monogênicos e parece dar resultados precisos. Anomalias cromossômicas têm sido recentemente diagnosticadas usando-se hibridização *in situ* com fluorescência (FISH) (ver Caps. 4 e 9). A transferência de embriões não-afetados é então feita após a análise molecular ou cromossômica estabelecer que o blastômero não leva a anomalia genética em questão. Os poucos dados atualmente disponíveis acerca desta tecnologia sugerem que não há efeitos deletérios para os embriões que sofreram a biópsia. Os embriões afetados são descartados, embora esta última prática tenha levantado questionamentos éticos.

Células Fetais no Sangue Materno

Desde 1969 sabe-se que a circulação materna contém células fetais em quantidade muito pequena. Esta descoberta levou à

QUADRO 18-5**Alguns Exemplos de Indicações para Ecocardiografia Fetal*****Indicações Maternas (% de risco de defeito cardíaco congênito)**

- Doença materna
 - diabetes melito insulino-dependente (3% a 5%)
 - fenilcetonúria (15%)
- Exposição a teratógeno
 - talidomida (10% se 20 a 30 dias após a concepção)
 - fenitoína (2% a 3%)
 - álcool (25% com síndrome do álcool fetal)
- Doença cardíaca materna (5% a 10% de risco para a maioria das lesões)
- Triagem tripla materna anormal

Indicações Fetais

- Ultra-som fetal geral anormal
- Arritmia
- Anomalias cromossômicas
- Espessamento nucal
- Hidropisia fetal não-imune

Indicações Familiares

- Síndromes mendelianas (p. ex., esclerose tuberosa, síndrome de Noonan, síndrome velocardiofacial, síndrome de Holt-Oram, síndrome de Williams)
- Doença cardíaca paterna (2% a 5%)
- Filho anterior afetado (2% a 4%, maior para algumas lesões)

*Essa lista não é abrangente e as indicações variam de acordo com os centros

percepção de que o isolamento de células fetais do sangue materno podia ser usado como um meio não-invasivo de fazer um diagnóstico pré-natal de alguns distúrbios monogênicos, bem como a análise cromossômica. Vários tipos de células fetais podem ser separados do sangue materno por uma variedade de técnicas e então selecionados usando anticorpos monoclonais. As células fetais enriquecidas podem ser usadas para análise cromossômica, determinação do sexo e diagnóstico molecular de distúrbios monogênicos. Esta tecnologia ainda está em um estágio inicial de desenvolvimento, e muitas perguntas importantes devem ser respondidas antes que este enfoque possa ser amplamente aplicado. Um dos principais aspectos científicos que devem ser abordados é a identificação do tipo de célula fetal ideal para estudo. Embora os linfócitos fetais possam persistir por muitos anos no sangue materno, os eritrócitos nucleados e trofoblastos jovens demonstraram não persistir. A persistência dos linfócitos fetais na circulação materna pode confundir o uso da amostragem de células fetais em gestações subsequentes. Outros aspectos incluem a época mais apropriada da gestação para amostragem de sangue materno quanto às células fetais e a determinação da fração de células fetais nestas amostras. Demonstrou-se que há um aumento de células fetais na circulação materna em muitos casos de aneuploidia, especialmente na trissomia do 21, o que pode levar a uma melhor detecção de tais gestações.

ESTUDOS LABORATORIAIS**Citogenética no Diagnóstico Pré-natal**

Tanto a amniocentese quanto a CVS podem fornecer células fetais para cariotipagem, bem como para análise bioquímica ou de DNA. A preparação e a análise dos cromossomos de culturas de

células de líquido amniótico ou culturas de vilosidades coriônicas requer de 1 a 2 semanas. As vilosidades coriônicas podem ser usadas para cariotipagem após incubação a curto prazo ou culturas de longo prazo. A incubação a curto prazo, embora forneça resultados mais depressa, produz preparações de qualidade relativamente pobre, nas quais a resolução do bandeamento é inadequada para uma análise detalhada. A maioria dos laboratórios usa ambas as técnicas, mas se apenas uma é usada, no momento a técnica de escolha é a cultura a longo prazo de células do cerne mesenquimal.

A FISH (ver Caps. 4 e 9) possibilita triar núcleos interfásicos em células fetais para as aneuploidias comuns dos cromossomos 13, 18, 21, X e Y imediatamente após a amniocentese ou CVS. Este enfoque para uma rápida avaliação citogenética pré-natal ainda está sendo avaliada como um instrumento diagnóstico.

ANÁLISE CROMOSSÔMICA APÓS ULTRA-SONOGRAFIA

Como alguns defeitos de nascimento detectáveis por ultra-sonografia estão associados a anomalias cromossômicas, a cariotipagem de células do líquido amniótico, células de vilosidades coriônicas ou células do sangue fetal obtidas por cordocentese podem ser indicadas após a detecção ultra-sonográfica de tais anomalias. As anomalias cromossômicas são encontradas com mais frequência quando são detectadas múltiplas malformações em vez de malformações isoladas (ver Quadro 18.4). Os cariótipos vistos com mais frequência em fetos avaliados por achados ultra-sonográficos anormais são as trissomias autossômicas comuns (21, 18 e 13), 45,X (síndrome de Turner) e anomalias estruturais não-balanceadas. A presença de um higroma cístico pode indicar um cariótipo 45,X, mas também pode ocorrer na síndrome de Down e na trissomia do 18, bem como em fetos com cariótipos normais. Assim, é indicada a análise cromossômica completa.

PROBLEMAS NA ANÁLISE CROMOSSÔMICA PRÉ-NATAL

Mosaicismo. O mosaicismo refere-se à presença de duas ou mais linhagens celulares em uma pessoa ou amostra de tecido. Quando o mosaicismo é encontrado em culturas de células fetais, existem muitos problemas na interpretação, quanto a se o feto é verdadeiramente um mosaico e quanto ao significado clínico da observação.

Os citogeneticistas distinguem três níveis de mosaicismo nas culturas de células do líquido amniótico ou CVS:

- (1) **Mosaicismo verdadeiro** — detectado em várias colônias de culturas primárias diferentes. Os estudos pós-natais confirmaram que o mosaicismo verdadeiro na cultura está associado ao alto risco de que o mosaicismo esteja de fato presente no feto. A probabilidade varia com situações diferentes. O mosaicismo para anomalias estruturais de cromossomos, por exemplo, dificilmente é confirmado.
- (2) **Pseudomosaicismo** — uma única célula incomum, que geralmente pode ser desconsiderada.
- (3) O mosaicismo envolvendo várias células ou colônias de células em uma única cultura primária, que é difícil de interpretar, mas em geral é tido como refletindo um pseudomosaicismo que surgiu em cultura.

A contaminação por células maternas é uma explicação possível para alguns casos de mosaicismo aparente com linhagens celulares XX e XY. É mais comum em culturas de CVS de lon-

go prazo que em culturas de células do líquido amniótico, como uma consequência da íntima associação entre as vilosidades coriônicas e o tecido materno (ver Fig. 18.3). Para diminuir o risco de contaminação por células maternas, qualquer decídua materna presente em uma amostra de vilosidades coriônicas deve ser cuidadosamente dissecada e removida, embora mesmo a mais cuidadosa dissecação de vilosidades coriônicas não elimine todas as células de origem materna. Quando a suspeita de contaminação por células maternas não pode ser excluída (p. ex., por genotipagem de DNA usando polimorfismos), recomenda-se uma amniocentese para permitir uma segunda análise cromossômica.

Nos estudos de CVS, as discrepâncias entre os cariótipos encontrados no citotrofoblasto, estroma viloso e feto foram relatadas em cerca de 2% das gestações estudadas com 10 a 11 semanas de gestação. O mosaïcismo às vezes está presente na placenta mas não no feto, uma situação chamada de **mosaicismo confinado à placenta** (Fig. 18.7). Ocasionalmente, o mosaïcismo com uma linhagem celular normal e uma linhagem celular trissômica foi relatado quando a criança ou o feto nativivo tem trissomia do 13 ou do 18 sem mosaïcismo, e a porcentagem de células placentárias com um cariótipo normal varia de 12% a 100%. Este achado sugere que quando o zigoto é trissômico, uma linhagem celular placentária normal estabelecida por perda pós-zigótica do cromossomo adicional em uma célula geradora do citotrofoblasto pode melhorar a probabilidade de sobrevivência intra-uterina de um feto trissômico.

O mosaïcismo placentário confinado para qualquer cromossomo, mas particularmente para a trissomia do 15, cria a preocupação adicional de que a diploidia fetal possa ter surgido por um "resgate trissômico" (*trisomy rescue*). Este termo refere-se à perda de um cromossomo extra na fase pós-zigótica, um evento que supostamente permite uma viabilidade fetal. Se o feto retiver duas cópias do cromossomo 15 de um genitor, entretanto, o resultado será uma dissomia uniparental (ver Caps. 5 e 9). Como alguns genes no cromossomo 15 são imprintados, a dissomia

uniparental deste cromossomo deve ser excluída, pois duas cópias maternas do cromossomo 15 causam a síndrome de Prader-Willi e duas cópias paternas estão associadas à síndrome de Angelman (ver Cap. 5).

A confirmação e a interpretação de mosaïcismo estão entre os desafios mais difíceis na consulta genética para um diagnóstico pré-natal, pois, no momento, as informações clínicas sobre os vários tipos possíveis e extensões do mosaïcismo são inadequadas. Estudos posteriores (amniocentese que segue a CVS ou cordocentese após amniocentese) e a literatura médica podem dar alguma orientação, mas às vezes a interpretação ainda permanece incerta. A triagem ultra-sonográfica pode ser tranquilizadora se for observado um crescimento normal e não forem encontradas anomalias congênitas.

Os genitores devem ser informados antecipadamente quanto à possibilidade de que seja encontrado o mosaïcismo e que a interpretação do mosaïcismo pode ser incerta. Após o nascimento, deve-se fazer um esforço para verificar quaisquer achados cromossômicos anormais suspeitos com base no diagnóstico pré-natal. No caso de interrupção da gestação, a verificação deve ser procurada pela análise dos tecidos fetais. A confirmação do mosaïcismo, ou sua ausência, pode ser útil com relação aos aspectos de conduta médica, bem como para a informação genética do casal específico e de outros membros da família.

Falhas de Cultura. Se os casais têm uma oportunidade de considerar o término de uma gestação quando uma anomalia no feto é encontrada, eles devem ser informados o mais cedo possível. Como o diagnóstico pré-natal é sempre uma corrida contra o tempo, a taxa de falhas de cultura pode ser uma preocupação. Felizmente esta taxa é baixa. Quando uma cultura de CVS não cresce, há tempo para repetir o estudo cromossômico com a amniocentese. Se a cultura de células do líquido amniótico falha, pode ser oferecida a repetição da amniocentese ou uma cordocentese, dependendo da idade fetal.

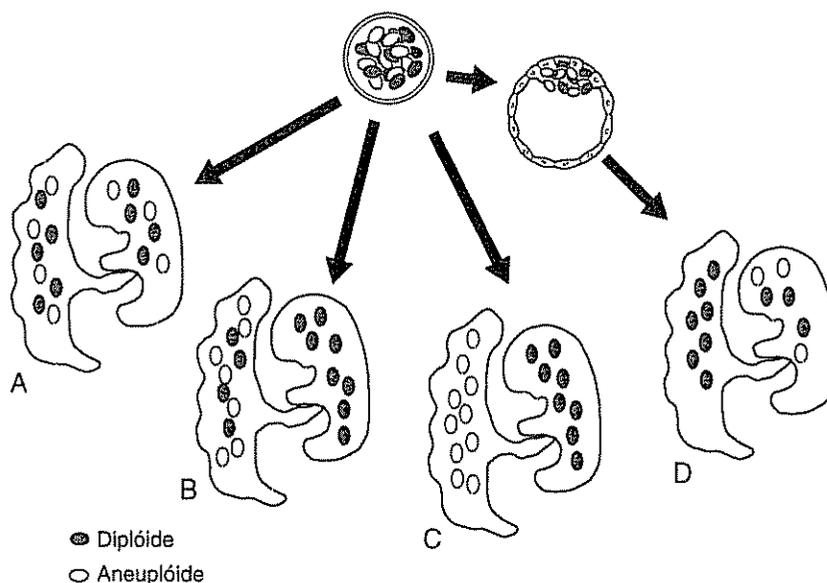


Fig. 18.7 Os diferentes tipos de mosaïcismo que podem ser detectados por diagnóstico pré-natal. A, Mosaïcismo generalizado afetando tanto o feto quanto a placenta. B, Mosaïcismo placentário confinado com presença de linhagens celulares normal e anormal. C, Mosaïcismo placentário confinado apenas com presença de linhagem celular anormal. D, Mosaïcismo confinado ao embrião (Adaptado de Kalousek D. K. [1994] Current topic: Confined placental mosaicism and intrauterine fetal development. Placenta 15: 219-230)

Achados Adversos Inesperados. Ocasionalmente, a análise cromossômica pré-natal feita para excluir uma aneuploidia revela outro achado cromossômico incomum: por exemplo, um número cromossômico normal, mas uma variante comum, um rearranjo raro ou um cromossomo marcador. Em tal caso, como o significado do achado no feto não pode ser avaliado até que os cariótipos parentais sejam conhecidos, ambos os genitores devem ser cariotipados para se determinar se o achado visto no feto é *de novo* ou herdado. Os rearranjos estruturais não-balanceados ou *de novo* podem causar graves anomalias fetais. Se um dos genitores for portador de um rearranjo estrutural visto na forma não-balanceada no feto, as conseqüências para o feto podem ser graves. Por outro lado, se o mesmo achado for visto em um genitor normal, é provável que seja uma alteração benigna*, sem conseqüências prejudiciais. As exceções potenciais a esta orientação incluem a possibilidade de disomia uniparental (ver Cap. 5) em uma região do genoma que contém genes imprintados (ver Fig. 9.13). Nesta situação, um rearranjo balanceado herdado pode causar graves anomalias fetais. Esta possibilidade pode ser excluída se tiver havido uma transmissão prévia do mesmo rearranjo balanceado de um genitor de origem do mesmo sexo como o genitor transmissor na atual gestação.

Dosagens Bioquímicas para Doenças Metabólicas

Mais de 100 distúrbios metabólicos podem ser diagnosticados na fase pré-natal em tecido de vilosidade coriônica ou células do líquido amniótico cultivadas (Quadro 18.6), e algumas condições raras podem até ser diretamente identificadas por dosagem de uma substância no líquido amniótico. A maioria dos distúrbios metabólicos é rara na população em geral, mas tem um alto risco de recorrência (geralmente 25% nas proles, pois a maioria é de condições autossômicas recessivas). Como cada condição é rara, a experiência do laboratório que está fazendo o teste diagnóstico pré-natal é muito importante. Assim, é desejável o encaminhamento a centros especializados. Sempre que possível a dosagem bioquímica direta em tecido de CV — em oposição à cultura de tecido — é preferida, para evitar a má interpretação dos resultados devido à expansão em cultura do número de células maternas contaminantes.

Os testes bioquímicos têm uma vantagem significativa em relação à análise de DNA em alguns casos: enquanto a análise de DNA por detecção direta de uma mutação é precisa apenas para esta mutação e não para outros alelos no locus, os testes bioquímicos podem detectar anomalias causadas por qualquer alelo mutante que tenha um efeito significativo no funcionamento da proteína. Esta vantagem é particularmente significativa para distúrbios caracterizados por um alto grau de heterogeneidade alélica ou por uma alta proporção de novas mutações (p. ex., distúrbios letais recessivos ligados ao X, ver Cap. 5).

Análise de DNA

Vários distúrbios, muitos dos quais não eram previamente detectáveis na fase pré-natal, agora podem ser diagnosticados por análise de DNA (ver Quadro 18.1). A análise de DNA pode ser

QUADRO 18-6

Exemplos de Distúrbios Metabólicos Diagnosticados por Dosagem Enzimática ou Análise de DNA em Vilosidades Coriônicas ou Cultura de Células do Líquido Amniótico

Distúrbios de aminoácidos e ácidos orgânicos

Fenilcetonúria
Homocistinúria
Doença da urina em xarope de bordo
Acidemia metilmalônica
Acidemia propiônica

Distúrbios de carboidratos

Galactosemia
Doenças de armazenamento de glicogênio, tipos II, III, IV

Distúrbios de purinas e pirimidinas

Deficiência de adenosina desaminase

Distúrbios do metabolismo de colesterol e esteróides

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Ictiose ligada ao X

Distúrbios do metabolismo de metais

Síndrome de Menkes

Distúrbios lisossômicos

Síndrome de Hurler
Doença de Krabbe
Doença de Niemann-Pick
Doença de Tay-Sachs

Distúrbios peroxissômicos

Condrodysplasia pontilhada
Síndrome de Zellweger
Adrenoleucodistrofia ligada ao X

feita seja por meio de marcadores proximamente ligados ou por detecção direta da mutação. Qualquer técnica usada para triagem direta de mutação (ver Cap. 4) pode ser usada para diagnóstico pré-natal. O número de distúrbios que podem ser diagnosticados e a precisão e a eficiência da análise estão aumentando rapidamente, à medida que novos enfoques são desenvolvidos, novas mutações são caracterizadas e doenças genéticas adicionais são mapeadas.

Quando possível, os métodos diretos de detecção de uma determinada mutação são os preferidos. Como o espectro de mutações varia de distúrbio para distúrbio, e em geral varia entre grupos raciais e étnicos dentro de um distúrbio em particular, a aplicação da análise de DNA para diagnóstico pré-natal permanece altamente especializada, exceto para doenças comuns, tais como a fibrose cística e a síndrome do X frágil. Laboratórios para diagnósticos específicos desenvolvem especialistas para o subgrupo de distúrbios genéticos que se manifestam com mais frequência em sua prática ou pesquisa. O grau de certeza do diagnóstico é próximo a 100% quando é possível a detecção direta de uma mutação. Como observado antes, entretanto, se o distúrbio no paciente for decorrente de uma mutação diferente daquela que está sendo procurada, a análise de DNA pode deixar de detectá-lo. Além disso, o diagnóstico pré-natal pela análise de DNA pode não ser preditivo da apresentação clínica exata em uma gestação afetada. Por exemplo, na neurofibromatose, tipo I, uma mutação específica pode levar a uma grave

*N.T.: Benigna não significa benéfica, e o mais didático seria usar o termo "neutra".

manifestação clínica em um membro da família e a uma manifestação branda em outro

Quando a aplicação de métodos diretos de diagnóstico de DNA é impossível ou não é prática, pode-se usar o enfoque indireto da análise de ligação genética. Se os marcadores de DNA estiverem disponíveis, a precisão do diagnóstico depende do quanto os marcadores estão proximamente ligados ao gene da doença e se os estudos familiares apropriados podem ser feitos e são informativos (ver Caps. 8 e 19).

O EFEITO DO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS GENÉTICAS

Na grande maioria dos casos, os achados no diagnóstico pré-natal são normais, e os genitores são assegurados de que seu filho não será afetado pela condição em questão. Infelizmente, em uma pequena proporção de casos, encontra-se um grave defeito genético fetal. Como a terapia pré-natal efetiva não está disponível para a maioria dos distúrbios, os genitores podem então optar por terminar a gestação. Poucos assuntos hoje em dia são tão debatidos quanto o aborto eletivo, mas, a despeito das restrições legais em algumas áreas, o aborto eletivo é amplamente usado. Entre todos os abortos eletivos, aqueles realizados em função do diagnóstico pré-natal de uma anomalia no feto correspondem a apenas uma proporção muito pequena. Sem um meio legal de encerrar a gestação, o diagnóstico pré-natal não teria se desenvolvido no procedimento aceito que se tornou.

Algumas mulheres grávidas que não considerariam o término da gestação, entretanto, pedem o diagnóstico pré-natal para reduzir a ansiedade ou para que possam se preparar para o nascimento de um filho com um distúrbio genético. A pergunta então é se a solicitação é justificável, pois as técnicas invasivas têm um risco associado de perda fetal. Na prática, o uso do diagnóstico pré-natal por técnicas invasivas parece estar aumentando porque os riscos são baixos comparados com o risco *a priori* dos casais e porque muitos profissionais de saúde acreditam que os genitores têm direito à informação. Esta informação pode ser usada para a preparação psicológica, bem como para a conduta do parto e do neonato.

No nível populacional, o diagnóstico pré-natal combinado com o aborto eletivo levou a um grande declínio na incidência de alguns distúrbios graves, tais como a doença de Tay-Sachs e a β -talassemia, em determinados grupos populacionais. O diagnóstico pré-natal não pode, entretanto, reduzir a frequência gênica destes distúrbios (ver Cap. 7). Na verdade, há uma possibilidade de que a frequência de alguns genes deletérios aumente na população se os casais compensarem a perda dos homocigotos tendo filhos adicionais, que têm 2/3 de risco de serem heterocigotos.

A principal vantagem do diagnóstico pré-natal não é para a população, mas para a família imediata. Os genitores em risco de ter um filho com uma grave anomalia podem ter gestações que não tenham risco, com o conhecimento de que podem saber logo no início da gestação se o feto tem a anomalia.

Os genitores e os profissionais de saúde devem considerar os aspectos éticos envolvidos no diagnóstico pré-natal. As novas tecnologias reprodutivas aumentaram as preocupações éticas. A dificuldade, como sempre, é balancear os benefícios para as pessoas com os interesses da sociedade como um todo. Os profissionais de saúde, os bioeticistas e as famílias

com quem trabalham devem estar cientes dos novos desenvolvimentos tanto na genética básica quanto na aplicada para tomar as decisões do modo mais informado e ético possível. De fato, a aplicação dos conhecimentos genéticos à melhoria da saúde humana é a meta final da genética na medicina (ver Cap. 20).

CONCLUSÃO

O diagnóstico pré-natal é um campo em constante mudança, com ampliação de conhecimentos e novas tecnologias. Assim, qualquer tentativa de definir a situação rapidamente se torna desatualizada. Os profissionais de saúde devem estar cientes da probabilidade de mudanças e da importância de obter acesso às últimas informações, que devem estar disponíveis a eles pelos programas de diagnóstico pré-natal ou clínicas de genética. Do mesmo modo, as clínicas de genética devem aceitar a responsabilidade de manter-se em dia com os novos desenvolvimentos e as práticas de acesso a eles. As famílias que podem usar o diagnóstico pré-natal também devem estar cientes da importância de obter as últimas informações antes de começar uma gravidez ou antes de tomar uma decisão irrevogável de não se reproduzir. Muitos casais em risco de ter um filho com um grave distúrbio genético foram capazes de ter filhos saudáveis devido ao diagnóstico pré-natal.

Referências Gerais

- Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (1992) Prenatal Diagnosis and Screening. Churchill Livingstone, Edinburgh.
 Canadian guidelines for prenatal diagnosis of genetic disorders: An update (1993) J Soc Obstet Gynaecol Can 15 Suppl:15-39.
 Dimmick JE, Kalousek DK (1992) Developmental Pathology of the Embryo and Fetus. JB Lippincott, Philadelphia.
 Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (1991) The Unborn Patient, Prenatal Diagnosis and Treatment, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia.
 Milunsky A (1998) Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment, 4th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Referências Específicas aos Tópicos Particulares

- Brambati B, Tului L, Cislighi C, et al (1998) First 10,000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. Prenat Diagn 18:255-266.
 Copel JA, Bahado-Singh RO (1999) Prenatal screening for Down's Syndrome—A search for the family's values. N Engl J Med 341:521-522.
 Friedman AH, Copel JA, Kleinman CS (1993) Fetal echocardiography and fetal cardiology: Indications, diagnosis and management. Semin Perinatol 17:76-88.
 Handyside AH (1996) Preimplantation genetic diagnosis today. Hum Reprod 11(Suppl 1):139-151.
 Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al (1989) The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. N Engl J Med 320:609-617.
 Sniijders RJM, Nicolaides KH (1996) Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. Parthenon Publishing Group, New York.
 The Canadian Early and Midtrimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group (1998) Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 351:242-247.
 Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK (1999) Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 341:461-467.

URLs para Recursos da Web Relacionados ao Diagnóstico Pré-natal

New York OnLine Access to Health (NOAH)

<http://www.noah-health.org/english/providers/mod.html#TESTING>

http://www.noah-health.org/english/providers/mod.html#POTENTIAL_PROBLEMS_AND_RISKS

A joint effort by The City University of New York, The Metropolitan New York Library Council, The New York Academy of Medicine, and The New York Public Library to provide health information online. Includes information on prenatal diagnosis from the March of Dimes Birth Defects Foundation

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada http://www.sogc.org/SOGCnet/sogc_docs/common/guide/pdfs/ps75.pdf

Practice guidelines for health care providers involved in prenatal screening and diagnosis

Genetests <http://www.genetests.org/> A US government supported website maintained by the University of Washington and Seattle Children's Hospital providing information on testing laboratories as well as educational material on genetic testing, including prenatal diagnosis

_____ Usado para evitar imunização de mulher Rh negativo

2. Um casal tem um filho com síndrome de Down, o qual tem uma translocação 21q21q herdada da mãe. O diagnóstico pré-natal poderia ser útil para a próxima gestação deste casal? Explique
3. A cultura de células de uma amostra de vilosidades coriônicas mostra duas linhagens de células: 46,XX e 46,XY. Isto necessariamente significa que o feto é anormal? Explique
4. Que dois importantes tipos de informação sobre um feto podem ser indicados (mas não provados) pela dosagem de alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriônica humana e estriol não-conjugado no soro materno?
5. Se todos os fetos com os distúrbios que se seguem pudessem ser identificados e as gestações fossem interrompidas, qual seria o efeito na frequência populacional da doença? Na frequência populacional dos alelos mutantes no locus?
 - (a) PKU
 - (b) Neurofibromatose, tipo I
 - (c) Doença de Huntington
6. Um casal teve um aborto espontâneo de primeiro trimestre em sua primeira gestação e solicita informação genética.
 - (a) Que proporção de todas as gestações são abortadas no primeiro trimestre?
 - (b) Qual a anomalia genética mais comum encontrada em tais casos?
 - (c) Supondo que não existam outros indicadores, este casal deve receber diagnóstico pré-natal para sua próxima gestação?
7. Uma jovem mulher consulta um geneticista durante sua primeira gestação. Seu irmão foi previamente diagnosticado com distrofia muscular Duchenne e já morreu. A mulher foi testada bioquimicamente e descobriu-se que tinha um nível elevado de creatina cinase, o que indica que ela é portadora do gene da doença.

Infelizmente, nenhuma análise de DNA foi feita no irmão da mulher para determinar se a mutação em seu gene *DMD* era uma deleção. A mulher foi investigada por análise molecular e dada como heterozigota (A1/A2) para um marcador microssatélite proximamente ligado ao gene *DMD*. Nenhum parente, exceto os pais da mulher, estavam disponíveis para análise.

 - (a) A fase da mutação na mulher pode ser determinada com a análise das pessoas disponíveis?
 - (b) Esta informação pode ser usada para diagnosticar sua gestação?
 - (c) Que outra análise molecular poderia ser feita no feto?
8. Discuta as vantagens e desvantagens relativas dos seguintes procedimentos diagnósticos e cite os tipos de distúrbios para os quais eles são indicados ou não indicados: amniocentese, CVS e triagem do soro materno.

Problemas

1. Faça a correspondência dos termos abaixo com o comentário apropriado na parte inferior.
 - (a) Imunoglobulina Rh
 - (b) 10.^a semana de gestação
 - (c) Cordocentese
 - (d) Mosaicismo
 - (e) 16.^a semana de gestação
 - (f) Alfa-fetoproteína no soro materno
 - (g) Aneuploidia
 - (h) Higroma cístico
 - (i) Vilosidades coriônicas
 - (j) Líquido amniótico

_____ Método de obtenção de sangue fetal para cariotipagem

_____ Época usual para se fazer a amniocentese

_____ Nível aumentado quando o feto tem defeito de tubo neural

_____ Contém células fetais viáveis em cultura

_____ Principal problema citogenético no diagnóstico pré-natal

_____ Diagnóstico por ultra-som indica possível síndrome de Turner

_____ Risco aumenta com a idade materna

_____ Época usual na qual se faz a CVS

_____ Derivado de tecido extra-embriônico