

Anomalias Congênitas

RCG01002 – 2020

Victor Evangelista de Faria Ferraz

Departamento de Genética

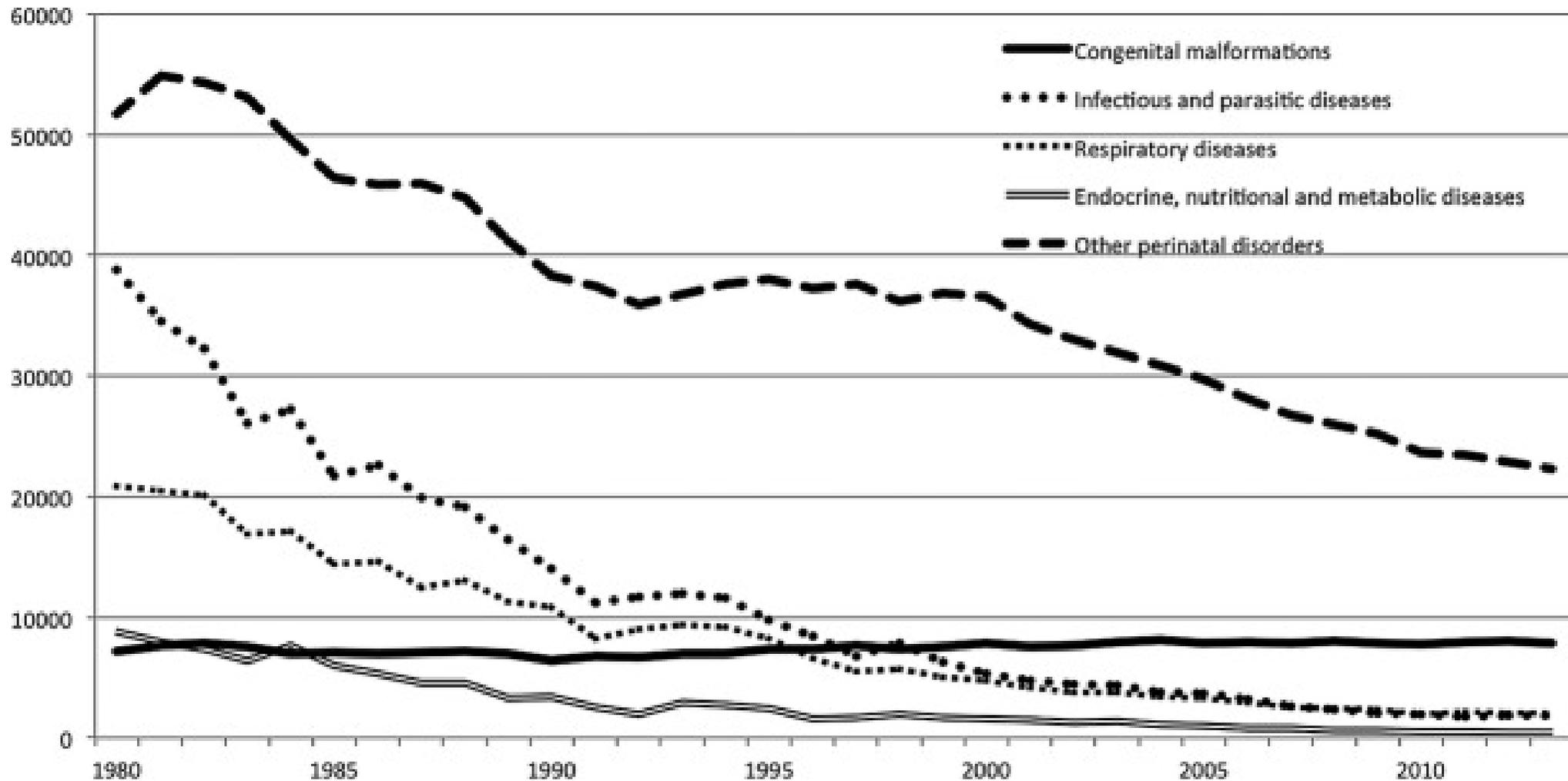
FMRP-USP

- Definição
- Prevalência
- Causas
- Dismorfologia
 - Tipos de anomalias e suas causas
 - Malformação
 - Deformidade
 - Disrupção
 - As Anomalias múltiplas e suas causas
 - Síndromes
 - Associações
 - Sequencias
 - Defeitos de Campo de Desenvolvimento

Os Defeitos Congênitos

- Anomalias ao nascimento
 - morfológicas
 - funcionais
- 3% dos nascidos vivos
- 5-10% das gestações
- 50% são preveníveis

Mortalidade abaixo de 1 ano no Brasil



Anomalias Congênitas

- Causas Ambientais
 - Teratogênese
- Causas Multifatoriais
 - Genética + Ambiente
- Causas Genéticas
 - Monogênicas (AD, AR, LX)
 - Cromossômicas
 - Não Tradicionais

Causas

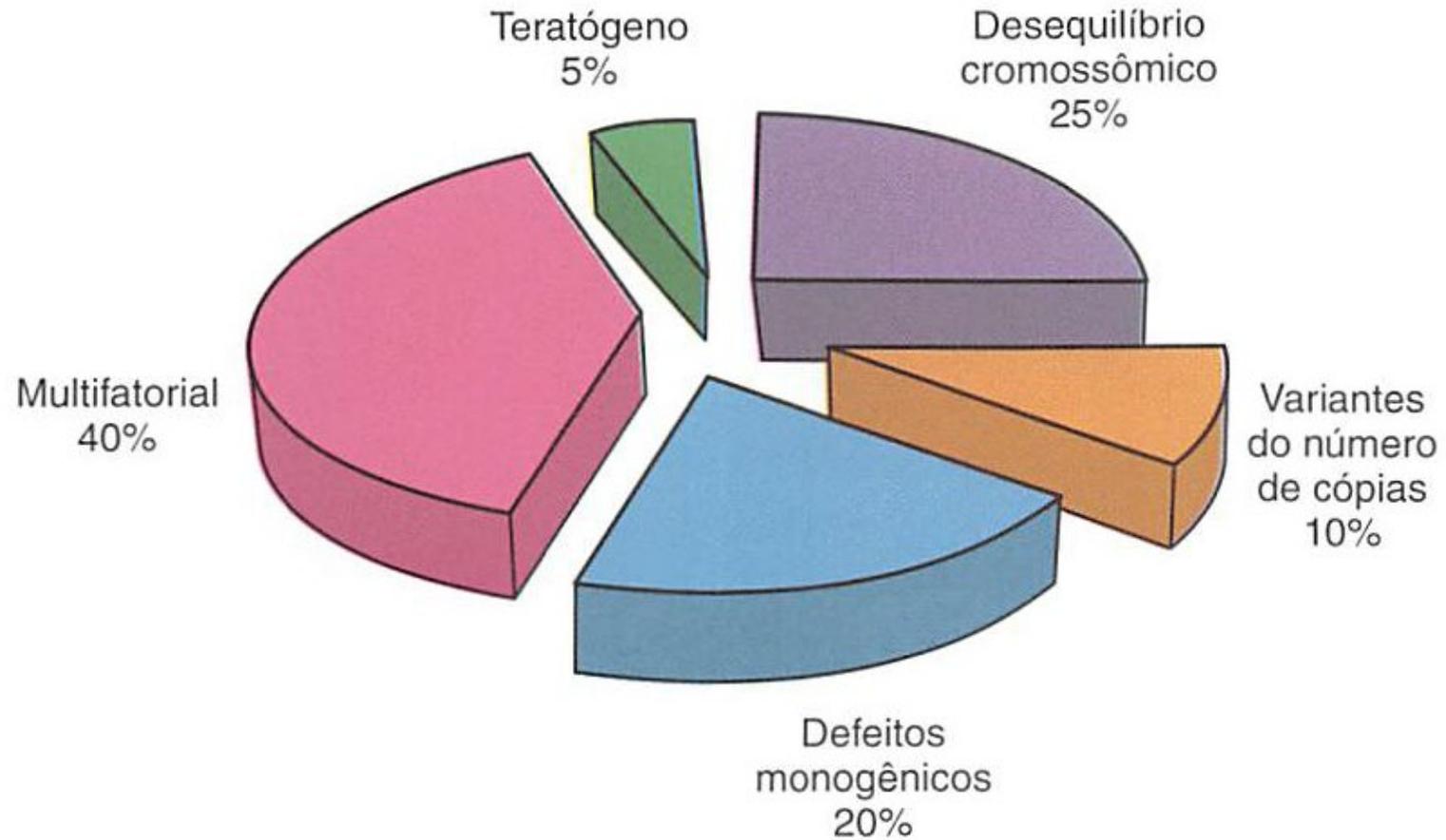
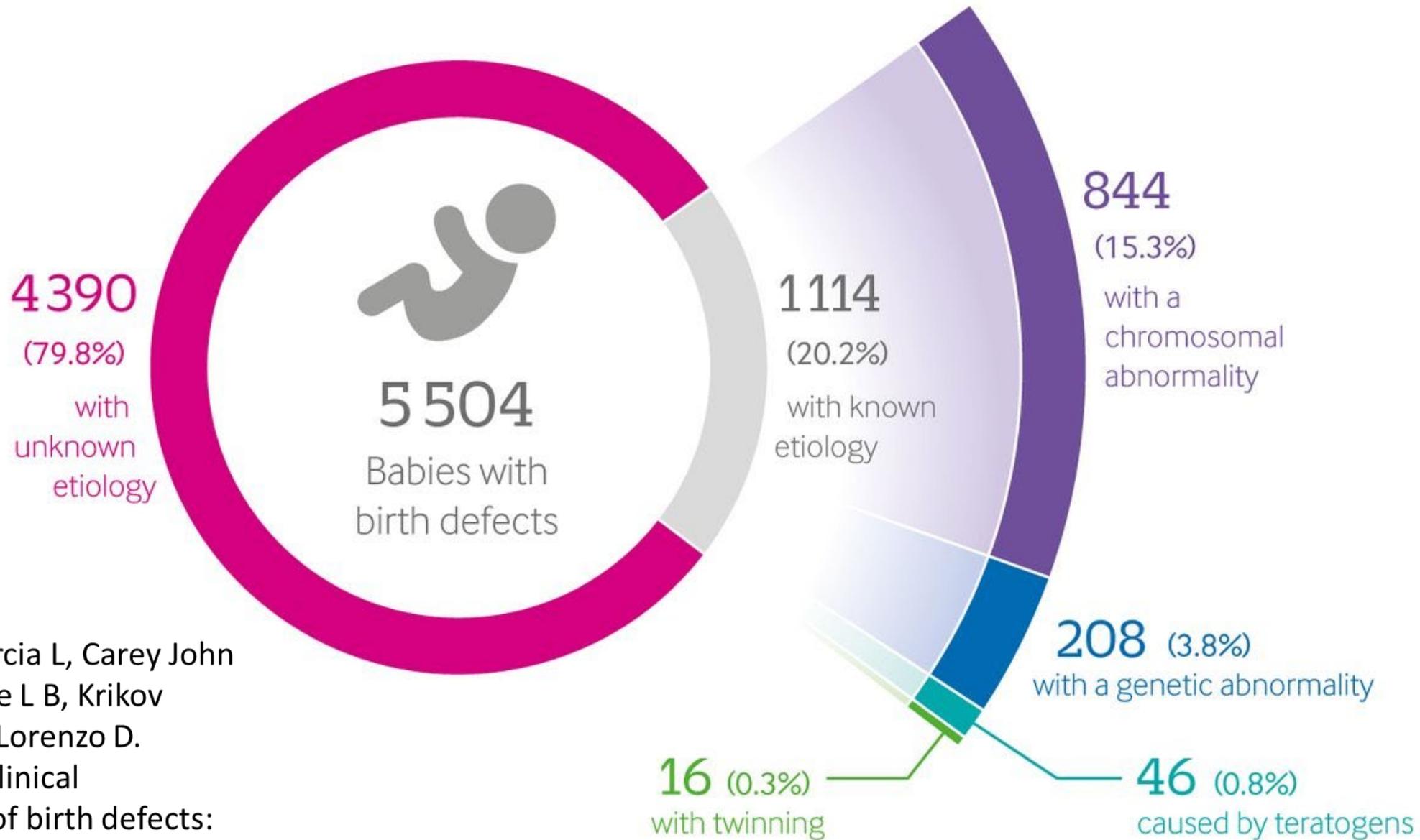


Table 2 | Number of cases of birth defects, percentage, and prevalence (per 1000 births) stratified by morphology (isolated and non-isolated) and pregnancy outcome in Utah, 2005-09

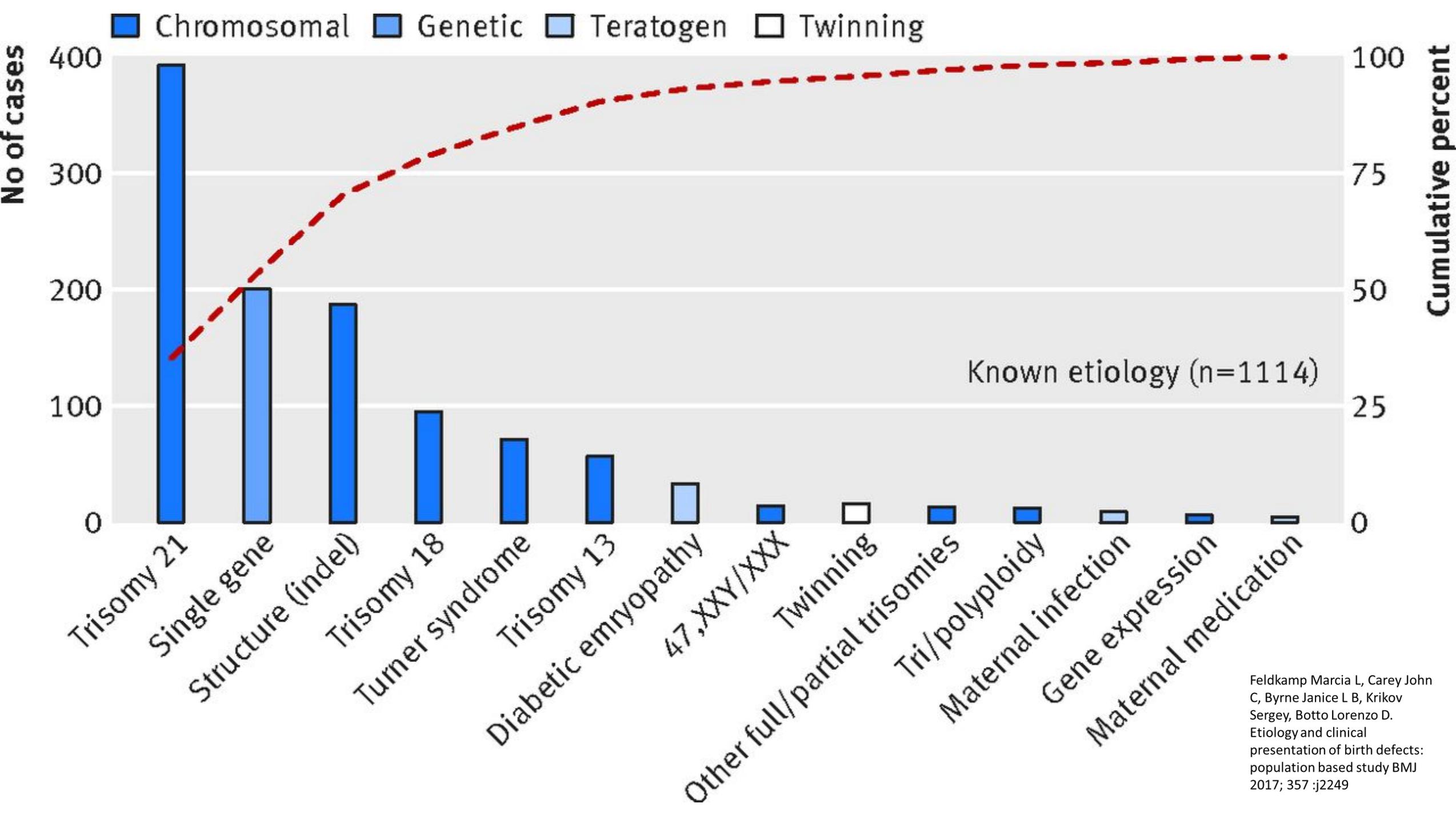
| Morphology | Pregnancy outcome | | Total |
|----------------------|--------------------------|-------------------|--------------|
| | Live birth | Fetal loss | |
| Isolated | | | |
| No of infants | 4147 | 204 | 4351 |
| % total | 75.3% | 3.7% | 79% |
| Prevalence/1000 | 15.3 | 0.8 | 16.1 |
| Non-isolated* | | | |
| No of infants | 920 | 233 | 1153 |
| % total | 16.7% | 4.2% | 21% |
| Prevalence/1000 | 3.4 | 0.9 | 4.3 |
| Total | | | |
| No of infants | 5067 | 437 | 5504 |
| % total | 92% | 7.9% | 100% |
| Prevalence/1000 | 18.7 | 1.6 | 20.3 |

*Non-isolated: cases with ≥ 2 majors, minors only, and no major or minor malformations.

Feldkamp Marcia L, Carey John C, Byrne Janice L B, Krikov Sergey, Botto Lorenzo D. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study BMJ 2017; 357 :j2249



Feldkamp Marcia L, Carey John C, Byrne Janice L B, Krikov Sergey, Botto Lorenzo D. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study BMJ 2017; 357 :j2249



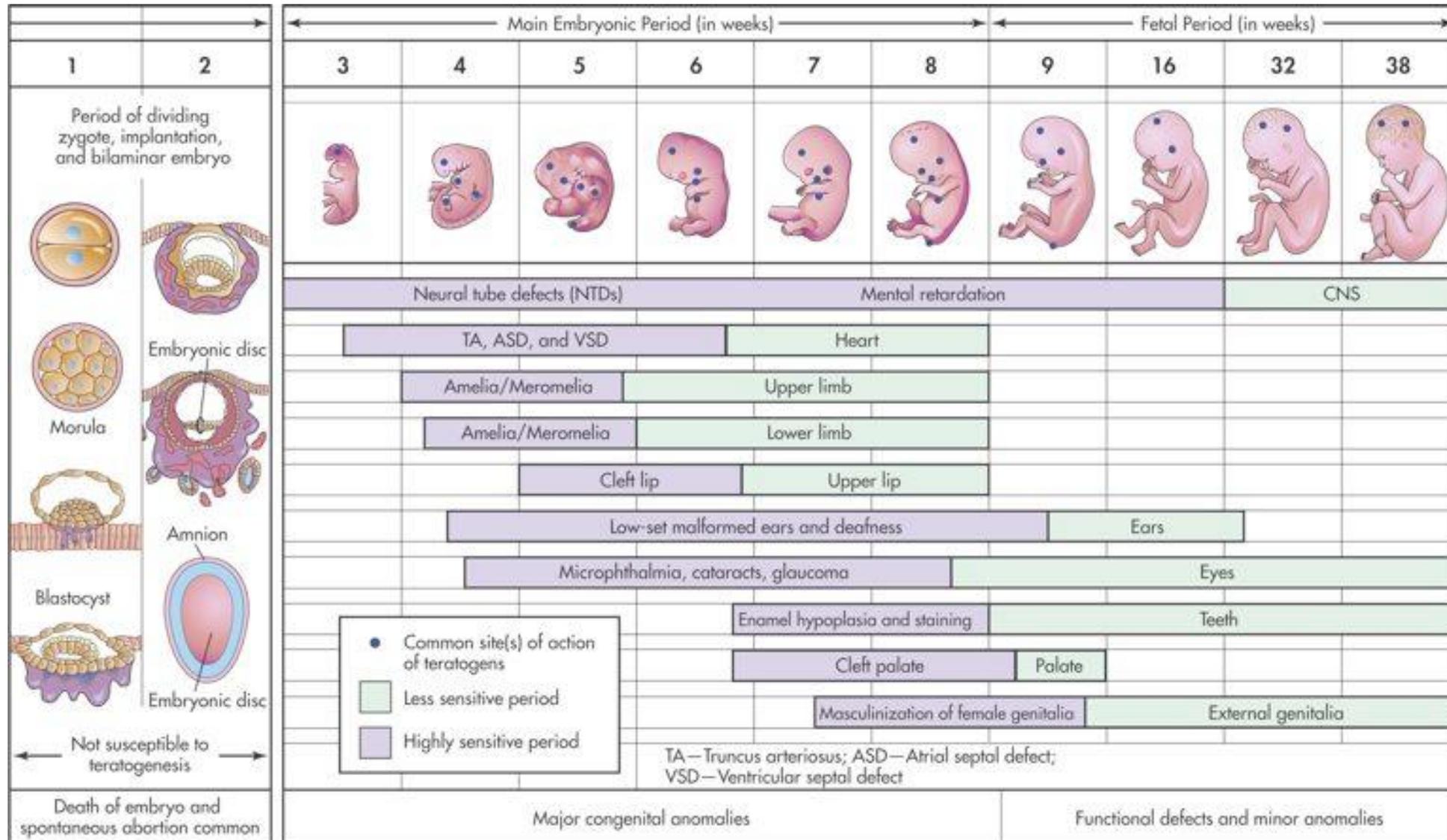
Princípios e conceitos em Sindromologia

Definições de Anomalias e
Mecanismos Patogenéticos

Dismorfologia

- David Smith, 1966:
 - anomalias congênitas humana
- Anomalias Dismórficas
 - Qualquer parte do corpo
 - gravidade variável
 - heterogeneidade etiológica
 - heterogeneidade de recorrência

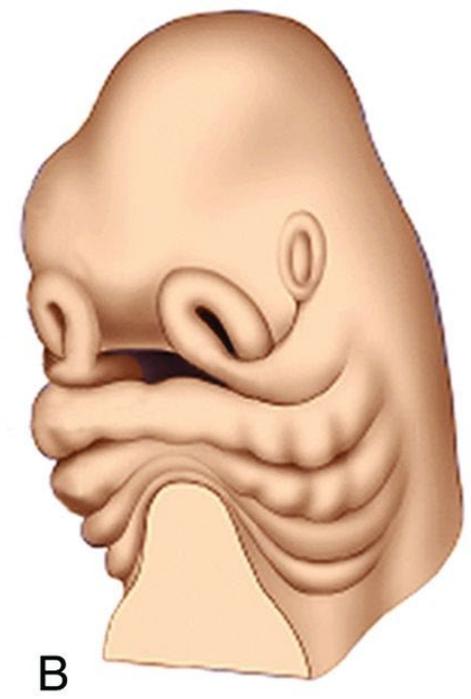
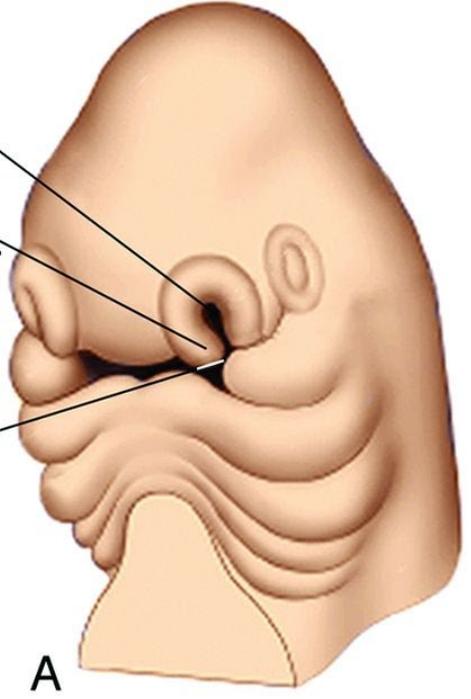
Períodos do desenvolvimento embriofetal humano



Disostoses Cranio-Fronto-Nasais



Nasal sac
Globular
process of
His
Bucconasal
groove





As Anomalias

- Classificação
 - Malformação
 - Deformidade
 - Disrupção
- Importância Clínica
 - Diagnóstica
 - Prognóstica
 - Aconselhamento genético

As Anomalias: Malformação

“Defeito morfológico de um órgão, parte dele ou parte maior do corpo, resultando de um **processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal**”



Malformações

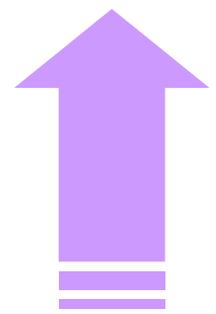
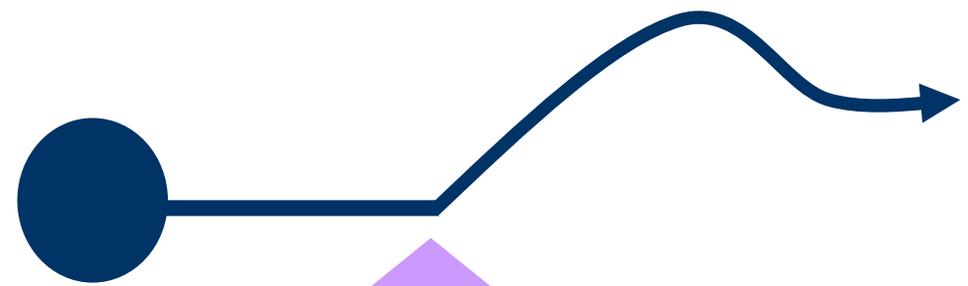
- Classificação
 - Morfogênese Incompleta
 - Agenesia Renal
 - Morfogênese Redundante
 - Polidactilia
 - Morfogênese Aberrante
 - Baço paratesticular
- 2-3% dos RNs
- Época de desenvolvimento e gravidade
- Síndrome X Seqüência





As Anomalias: Deformidade

“Forma ou posição anormal de parte do corpo causada por **forças mecânicas, não disruptivas**”



Deformidades

- 1-2% dos RNs
- Exemplos:
 - craniotabes
 - micrognatia
 - dolicocefalia
 - torcicolo
 - pectus carinatum
 - escoliose postural
 - genu recurvatum
 - artrogripose
- Causas:
 - **Mecânicas**
 - + comuns
 - ambiente uterino
 - seqüências deformativas
 - **Malformativas**
 - 7,6% das malformações
 - Ex: espinha bífida e pé torto
 - **Funcionais**
 - Hipotonias Congênitas
 - Artrogriposes neuromusculares

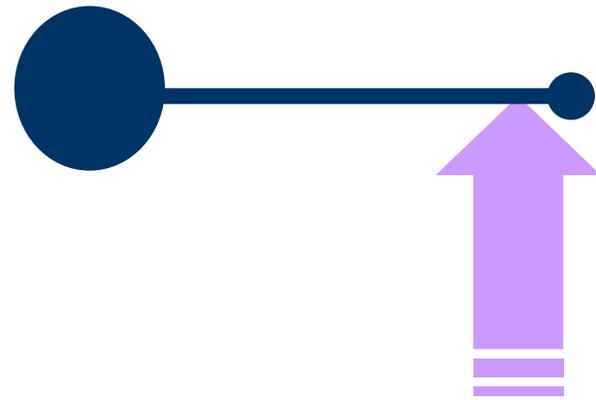






As Anomalias: Disrupção

“Defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região maior do corpo resultando de uma **ruptura ou interferência com o desenvolvimento originariamente normal**”

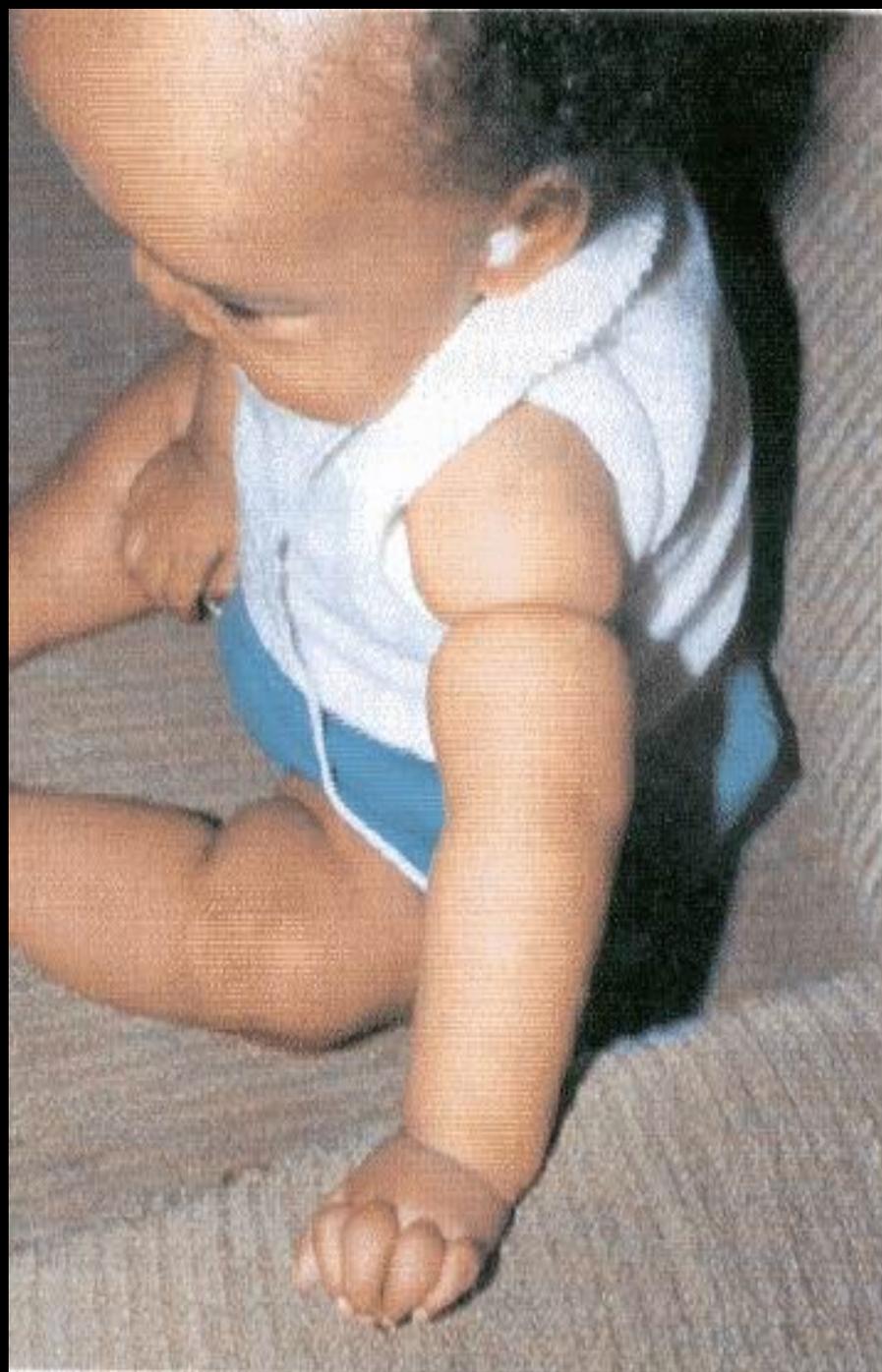
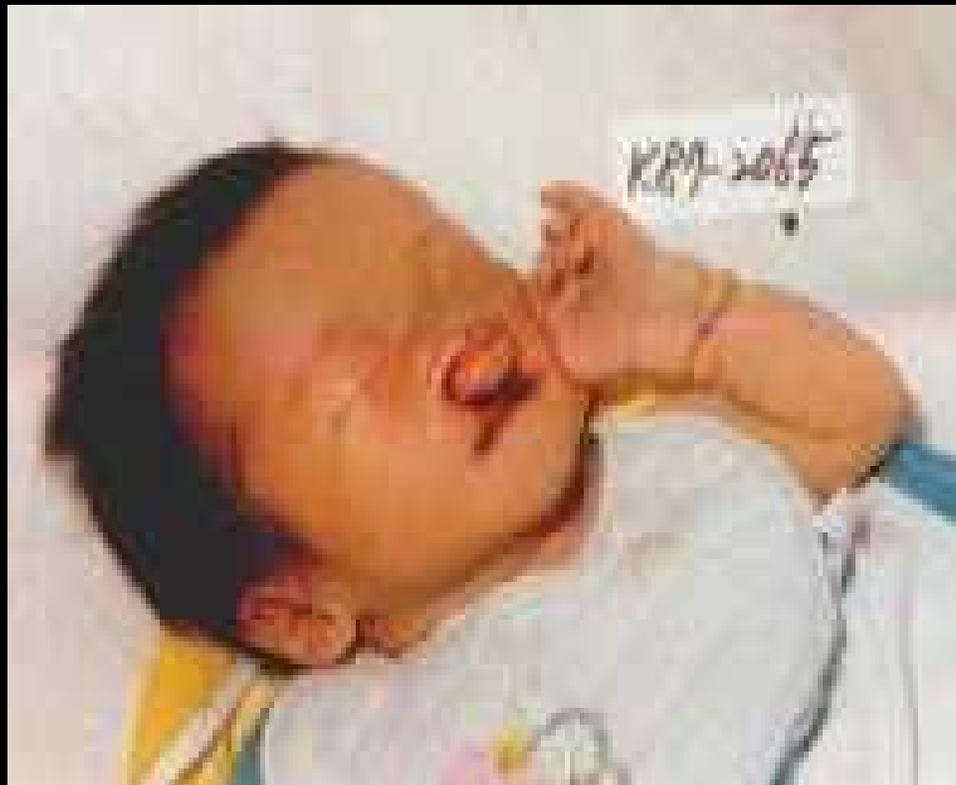


Disrupções

- 1 a 2% (?) dos RNs
- Causas:
 - Vascular
 - Anóxia
 - Infecção
 - Radiação
 - Teratógenos
 - Fatores mecânicos
 - lesões displásicas
- Tipo e gravidade variáveis
- anomalias em gemelares



**BRIDAS
AMNIÓTICAS**

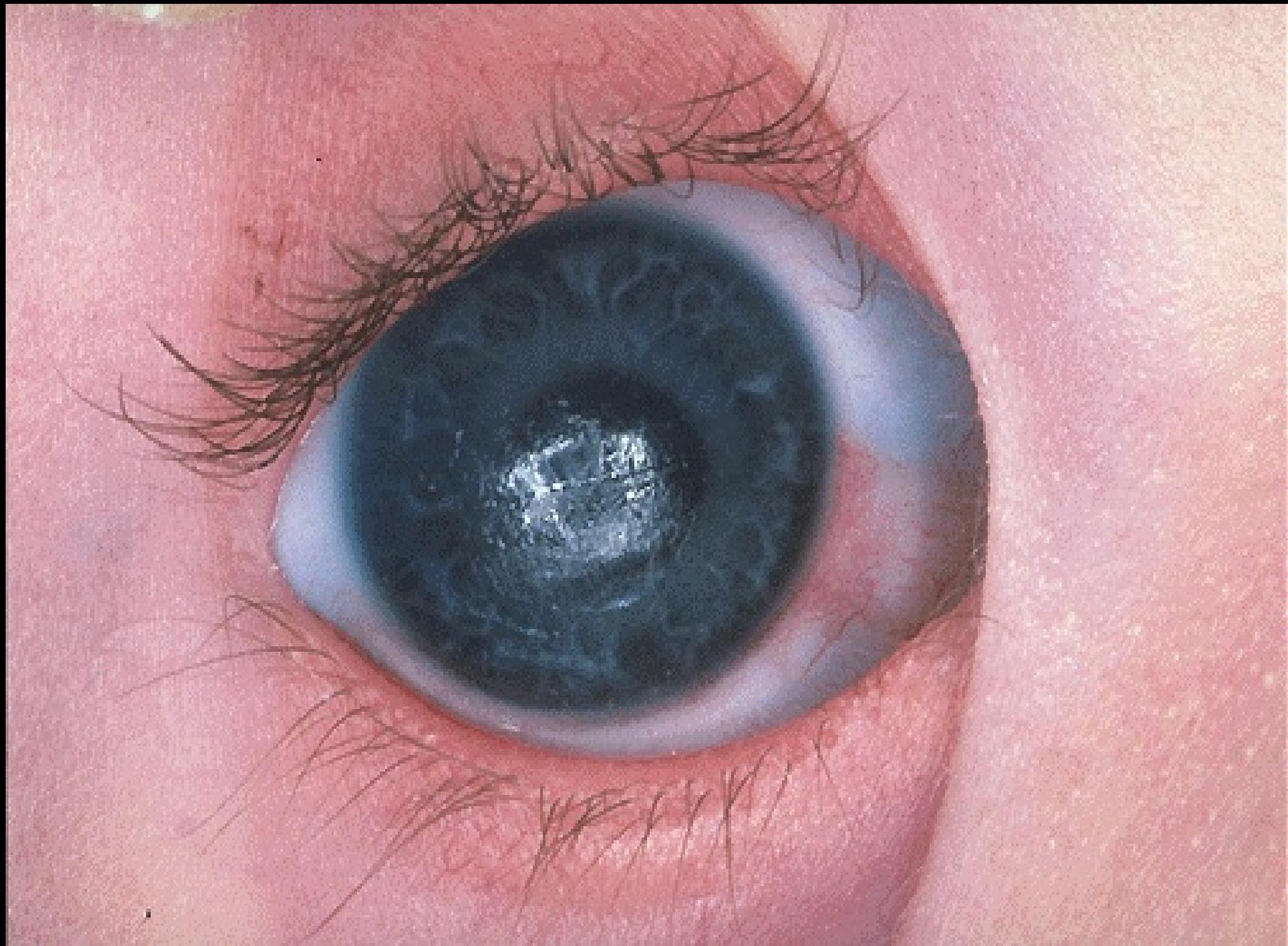


Malformações, Deformidades e Disrupções

| <i>Características</i> | <i>Malformações</i> | <i>Deformidades</i> | <i>Disrupções</i> |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| <i>Época de ocorrência</i> | Embrião | Feto | Embrião/Feto |
| <i>Nível do distúrbio</i> | Órgão | Região | Área |
| <i>Mortalidade perinatal</i> | + | - | - |
| <i>Variabilidade clínica</i> | Moderada | Leve | Extrema |
| <i>Causas múltiplas</i> | Freqüente | Menos comum | Menos comum |
| <i>Correção espontânea</i> | - | + | - |
| <i>Correção postural</i> | - | + | - |
| <i>Correção cirúrgica</i> | + | -/+ | + |
| <i>Recorrência relativa</i> | Alta | Baixa | Muito baixa |
| <i>Freqüência em RNs</i> | 2%-3% | 1%-2% | 1%-2% |

Anomalias Menores

- Erros de morfogênese ou variantes morfogenéticas.
- Utilidade clínica.
 - Complicação rara.
 - Pistas de erros mais importantes ou síndromes complexas.
- Frequência.
 - 1 anomalia = 15% da pop.
 - 3 ou + = 1% da pop.
 - 90% com MF maiores !!!
 - Investigar de anomalias maiores escondidas.

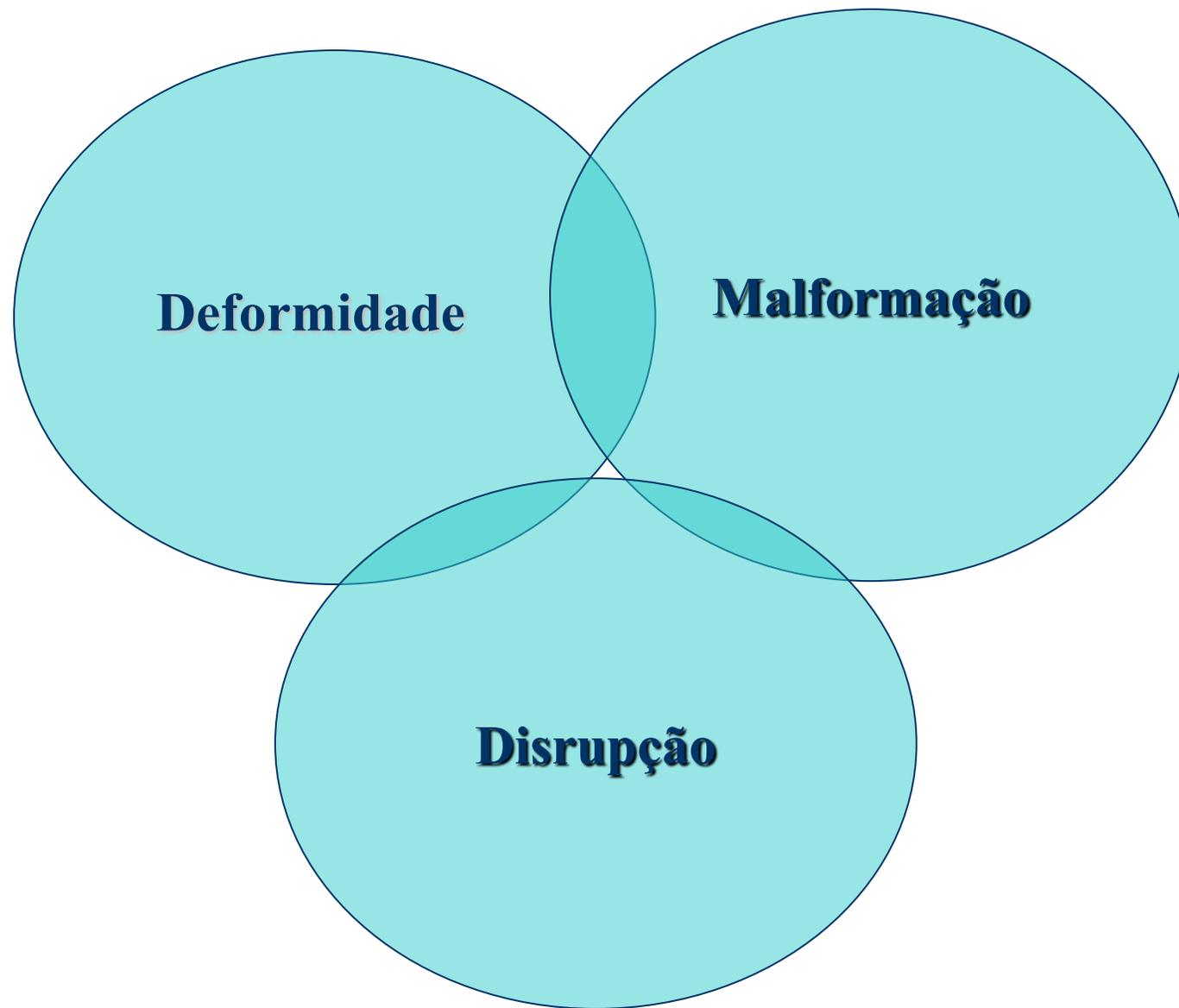






Significado das Anomalias Menores

| Fato | Implicação |
|--|------------------------------|
| 90 % dos neonatos com 3 ou mais anomalias menores tem anomalias maiores | Procura de anomalias ocultas |
| Presentes em muitas síndromes de anomalias congênicas múltiplas | Auxílio diagnóstico |
| 42% dos caso de deficiência mental idiopática tem 3 ou mais anomalias, 80% delas menores | Auxílio prognóstico |



Mecanismos Patogenéticos: Síndrome

“Padrão de anomalias múltiplas supostamente relacionadas patogeneticamente e que não representam uma **seqüência** ou **defeito de campo politópico**”



Síndrome de Down



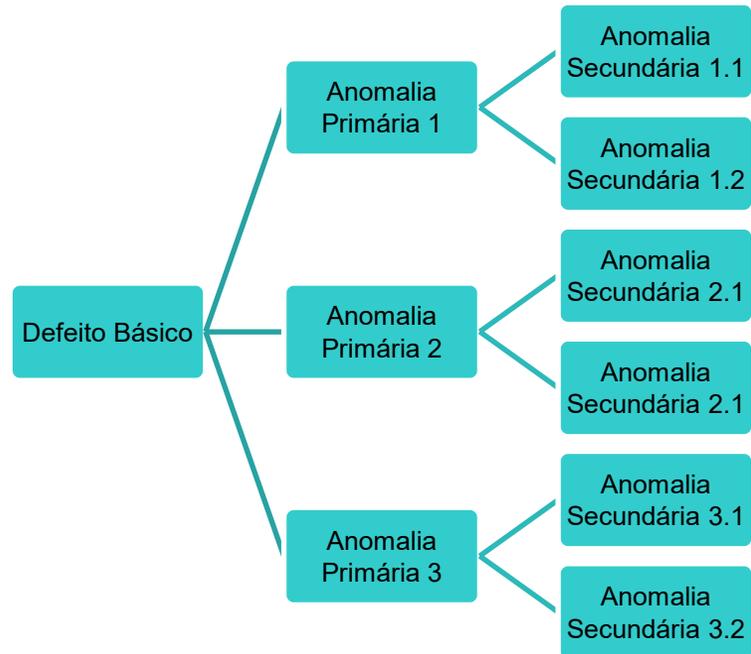
Trissomia 13



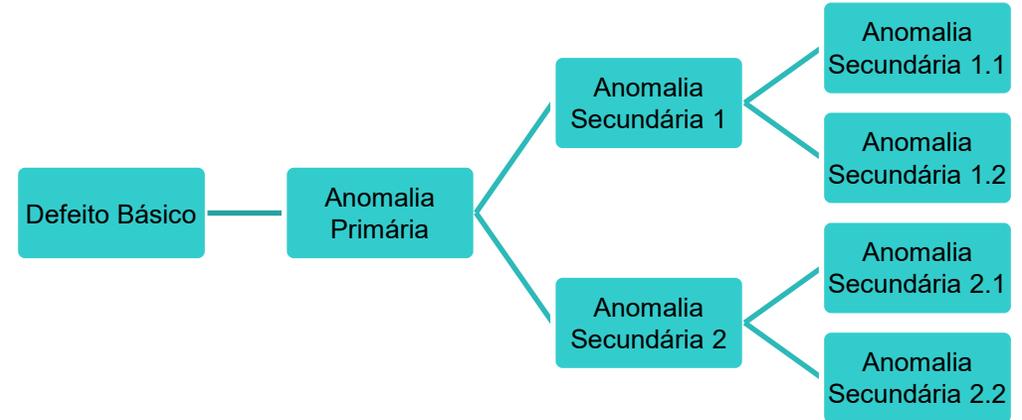
Mecanismos Patogenéticos: Seqüência

“ Padrão de anomalias múltiplas derivadas de uma anomalia ou fatores mecânicos presumivelmente anteriores e causadores”

Síndrome



Seqüência



Micrognatia
Fenda palatina

Face achatado

Agnesia
Renal

Contraturas

Pé torto

SEQUÊNCIA
DE
POTTER



Mecanismos Patogenéticos: Associação

“Ocorrência não causal, em 2 ou mais indivíduos, de anomalias múltiplas não reconhecidas como **defeito de campo politópico, seqüência** ou **síndrome**”

VACTERL

- V ertebral
- A tresia anal
- C ardiac
- T racheo Esophageal fistula
- E ar
- R enal / Radial Ray
- L imbs



- C = coloboma
- H = heart defects
- A = atresia of the choanae
- R = retardation of growth and development
- G = genital and urinary abnormalities
- E = ear abnormalities and/or hearing loss

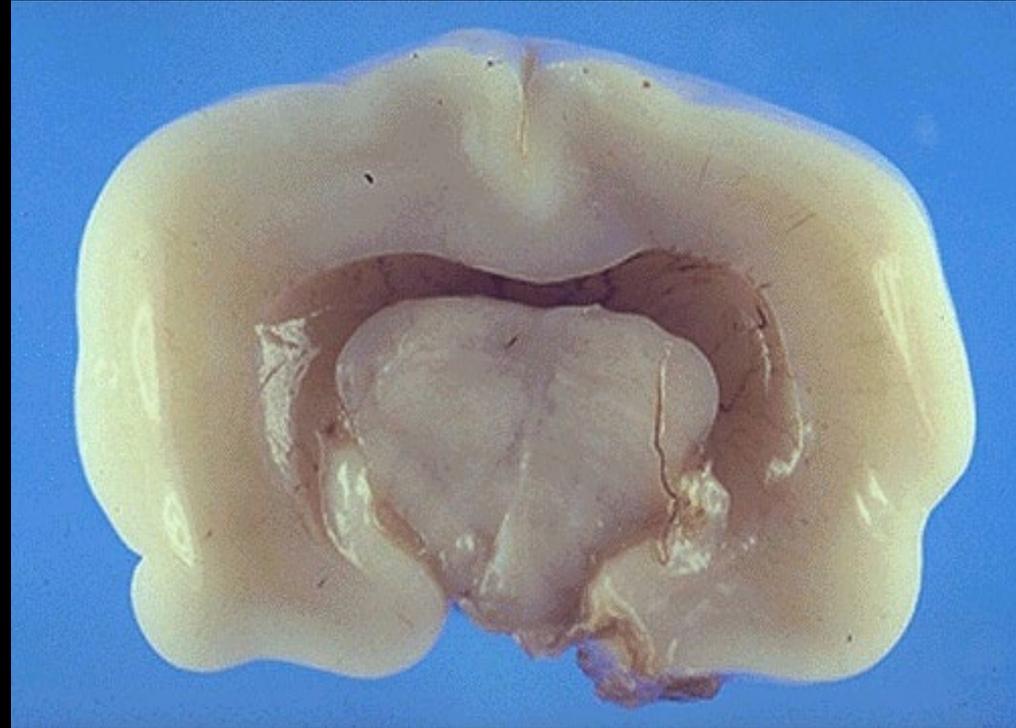
Campos de Desenvolvimento

“Unidades do embrião nas quais o desenvolvimento de estruturas complexas é determinado e controlado de forma espacial e temporalmente coordenada e de maneira hierárquica“

Campos de Desenvolvimento

- Campo Monotópico
 - estruturas anatômicas contíguas
- Campo Politópico
 - estruturas distantes
 - indução/inibição
- Defeito de Campo
 - unidade reativa dismorfogênética
- Reação idêntica para múltiplas causas
- Associação
 - definição estatística
 - definição biológica

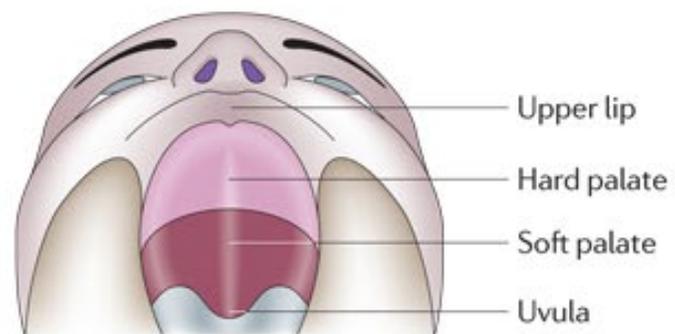
Holoprosencephalia



1 anomalia – diferentes causas

FENDAS LÁBIO PALATINAS

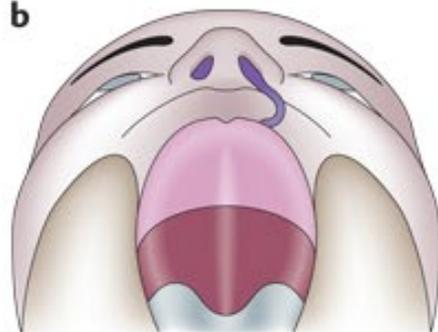
A



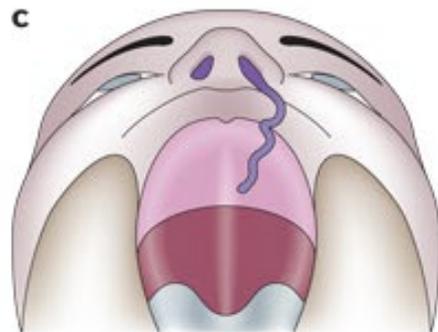
Unilateral
a



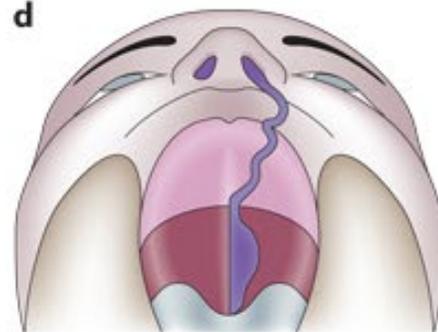
b



c



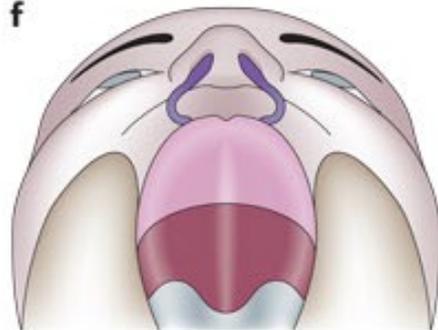
d



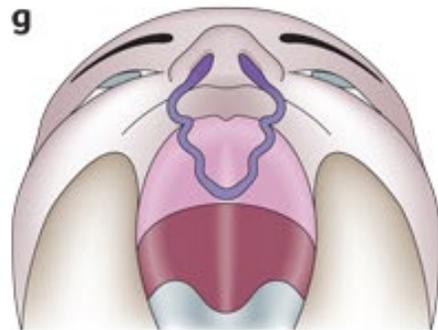
Bilateral
e



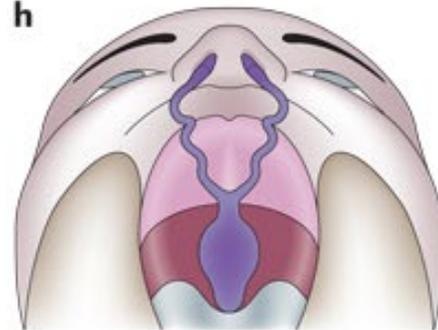
f



g



h



B

a Microform CL



b Left Unilateral CL



c Left Unilateral CL plus CP



d Bilateral CL plus CP



e Van der Woude syndrome:
Bilateral CL plus CP (repaired)
with lip pits



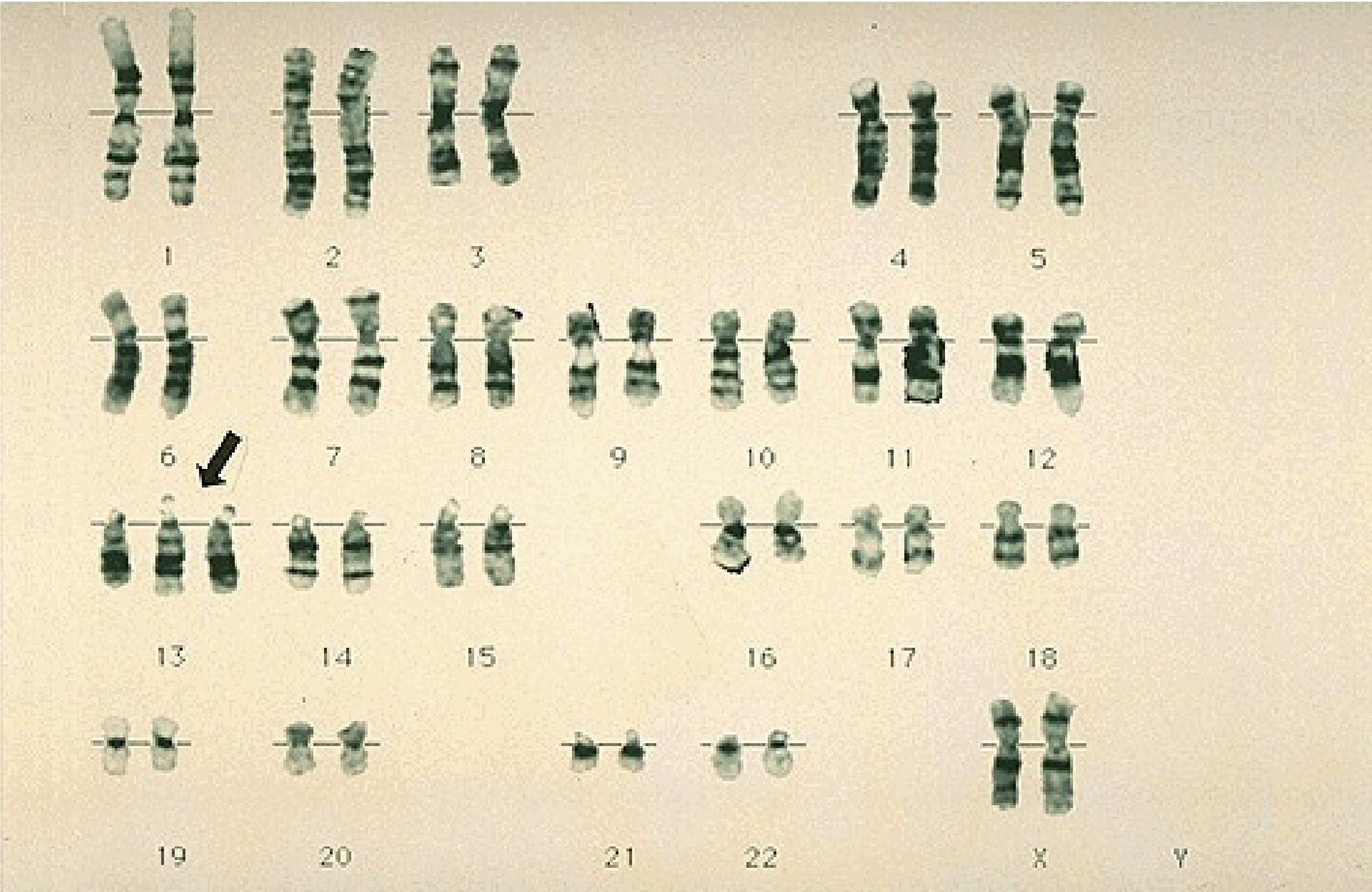
f CPO, soft palate only



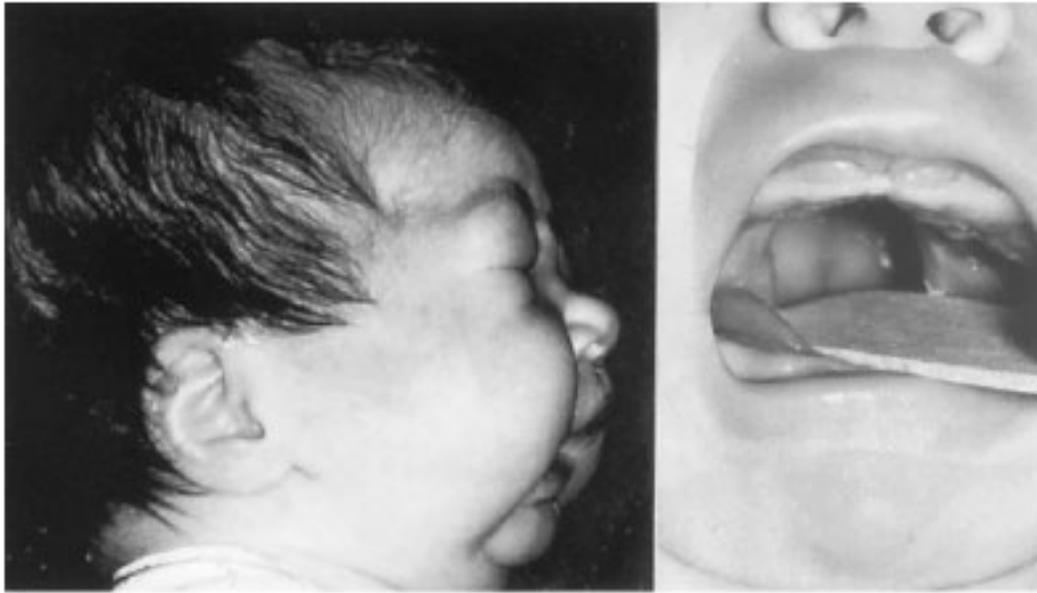
g CPO, hard and soft palate











A

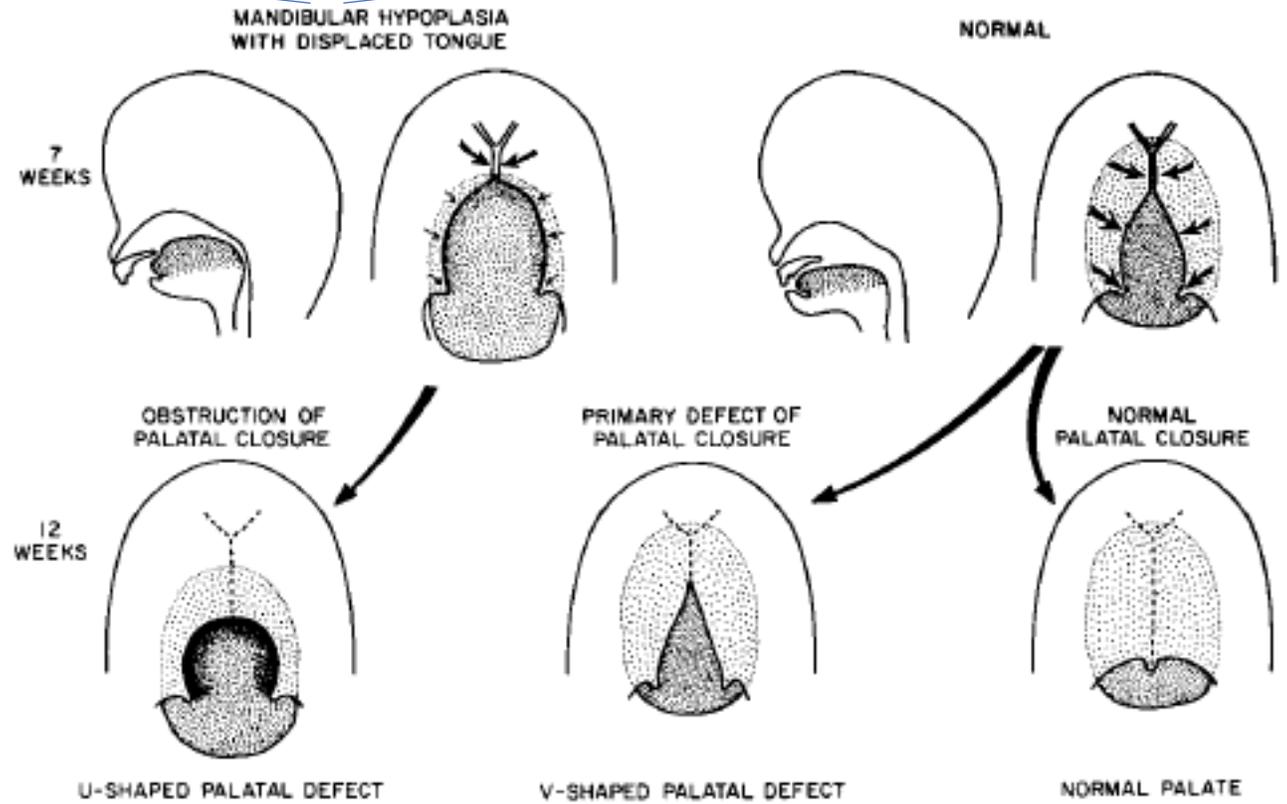


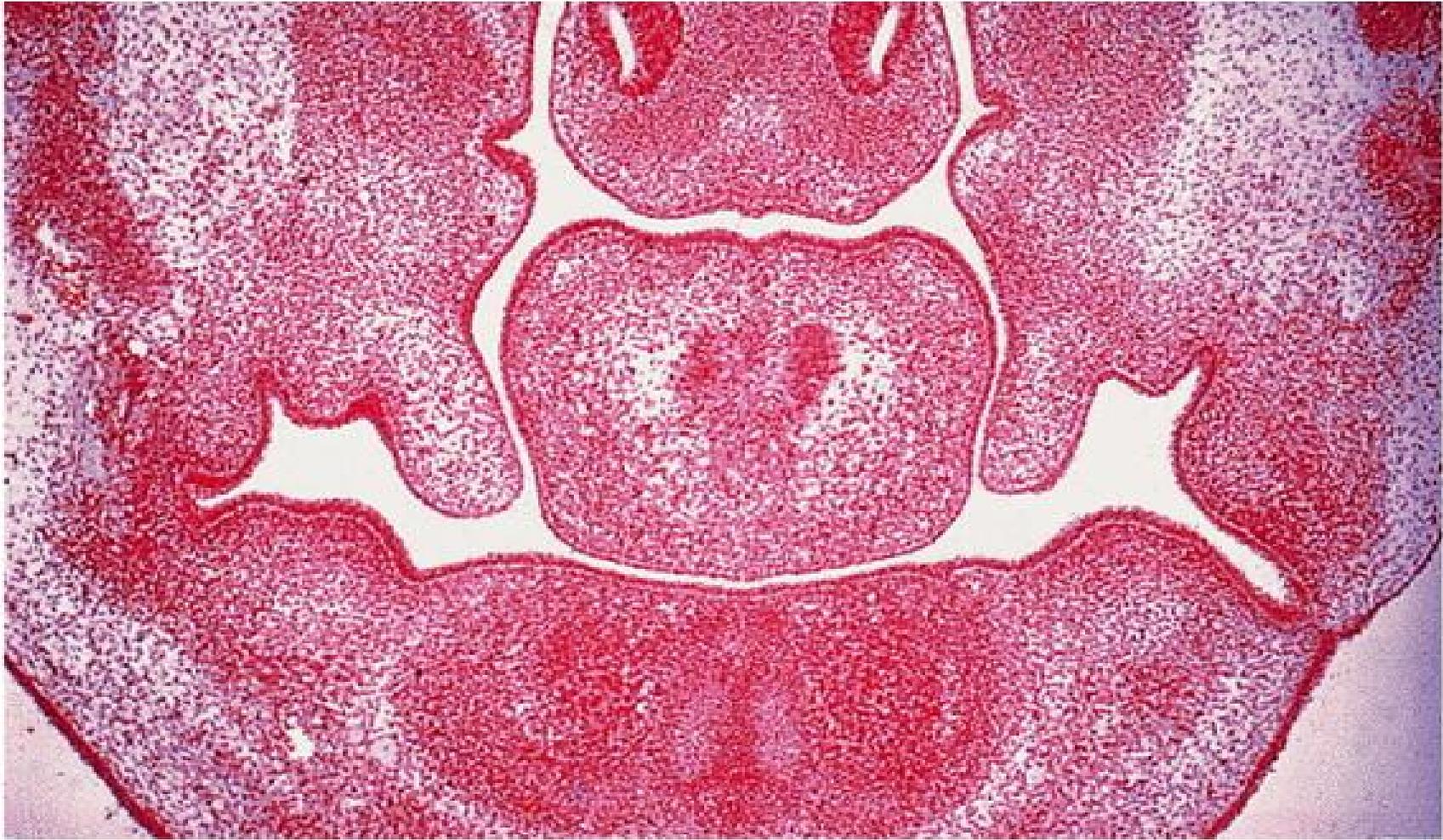
B

SEQUENCIA DE ROBIN

Genético

Secundário (oligoamnio)





B

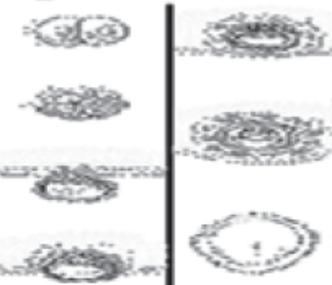
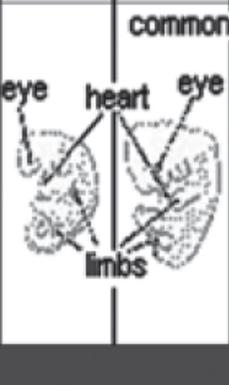
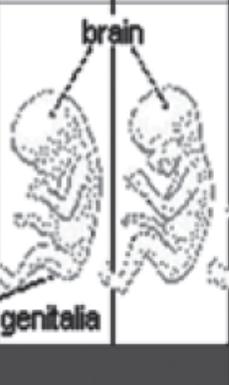


C



TOO YOUNG | DRINK

Beber álcool durante a gravidez pode causar danos ao feto que irão perdurar ao longo da vida.

| | | OVUM STAGE | EMBRYONIC STAGE | | | | | FETAL STAGE- 2ND YEAR OF LIFE | | | | | |
|------------------------------------|-------|--|---|--|---|---|---|--|---|---|---|---|---|
| | | F6-11 (days) | F11-21 (days) | | | | | F21 - P35 (days) | | | | | |
| Rat | Human | 1 1 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 16 | 20-36 | 38 | 108 weeks |
| | | <div data-bbox="445 164 777 264" data-label="Text"> <p>dividing zygote, implantation and gastrulation</p> </div>  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| | | | Central Nervous System (CNS) | | | | | | | | | | |
| Normal brain development processes | | <ul style="list-style-type: none"> • Neural tube formation • NSCs proliferation | <ul style="list-style-type: none"> • Differentiation of specific brain areas • Neural stem cells proliferation/differentiation • Neuronal migration • Corpus callosum formation | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Brain growing at its fastest rate • Massive neural cell death • Astroglionesis and myelin development • Functional neural connections (synaptogenesis) • Differentiation of cerebellum | | | | | |
| Effects of alcohol | | <ul style="list-style-type: none"> • Reduced NSCs proliferation • Neural tube defects • FAS dismorphia • Increased neural crest cell death | <ul style="list-style-type: none"> • Abnormal radial glia: neuronal and astroglia deficits • Abnormal cell migration • Neural cell loss • Corpus callosum malformations | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Prominent microcephaly • Abnormal glial development • Increase in natural cell death and cell necrosis • Alterations in neural connections (e.g. NCAM, L1) • Alterations in the cerebellum | | | | | |

■ Major abnormalities

□ Functional and minor abnormalities

Não existe quantidade segura para ingestão de álcool durante a gravidez

- Susceptibilidade fetal é modulada por:
 - Quantidade ingerida
 - Idade gestacional
 - Estado nutricional
 - Capacidade de metabolização materna e fetal

Ao nascer, a criança tem um ano de vida

(anônimo japonês)