

## Aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal das doenças genéticas

18

### ACONSELHAMENTO GENÉTICO

#### Considerações gerais

Quando nasce uma criança com uma anormalidade grave, seus pais certamente se questionam sobre o porquê deste acontecimento e qual o risco que eles correm de ter outro ou outros filhos com o mesmo problema (risco de recorrência – ver Capítulo 6). Os indivíduos com uma história familiar de doença grave têm probabilidade de desenvolver a doença e/ou transmiti-la para as gerações futuras. Essas pessoas, assim como os afetados, certamente necessitam de informação e orientação sobre o manejo do problema, tanto quanto sobre como programar sua vida reprodutiva. Tal orientação pode ser feita por intermédio de um serviço de aconselhamento genético.

#### Conceito e objetivos

É difícil encontrar-se um conceito completo, satisfatório e abrangente para **aconselhamento genético**. Entretanto, este pode ser definido como um conjunto de procedimentos que se destina a informar e orientar indivíduos que apresentam problemas relacionados com a ocorrência ou risco de ocorrência de uma doença genética em sua família. Faz parte desses procedimentos o estabelecimento do diagnóstico, etiologia, prognóstico e risco de repetição da doença na família envolvida, bem como fornecer esclarecimentos que possibilitem aos casais de risco tomar decisões sobre seu futuro reprodutivo.

Os principais objetivos do aconselhamento genético referem-se ao paciente, aos seus pais e à sociedade. Em relação ao paciente e aos seus pais, o aconselhamento genético visa a diminuir a angústia e o sofrimento causados pela doença; fornecer o diagnóstico médico e suas implicações em termos de prognóstico e tratamento (se possível); fornecer dados sobre a etiologia genética e o risco de recorrência para

descendentes do paciente, seus pais e outros parentes. Propõe-se ainda a ajudá-los a tomarem decisões racionais sobre sua reprodução, bem como reduzir ansiedade e sentimento de culpa de seus pais. Em relação à sociedade, cabe ao aconselhamento genético proporcionar um melhor conhecimento à população sobre os aspectos genéticos das doenças, com vistas a reduzir a incidência de doenças genéticas, prevenindo-as ou eliminando-as, e diminuir a frequência de genes deletérios na população.

#### Tipos

O aconselhamento genético pode ser **prospectivo** ou **retrospectivo**. Ele é **prospectivo** quando previne o aparecimento de uma doença genética na família. Geralmente é fornecido a indivíduos que têm um risco teórico aumentado de gerar descendentes com doença genética. Exemplos: casais com risco de ter prole afetada devido à idade avançada dos cônjuges; mães que foram expostas a agentes teratogênicos no período pré-gestacional; identificação de heterozigotos (portadores do gene) através de estudos populacionais, casamentos consanguíneos, etc.

O aconselhamento é **retrospectivo**, quando já existe(m) afetado(s) nas famílias. Exemplos: mulher, filha de hemofílico, que deseja saber a probabilidade de vir a ter um filho também hemofílico; casal cujo primogênito nasceu com anencefalia quer saber se há risco de nascer outra criança com a mesma anomalia.

#### Etapas do aconselhamento genético

O aconselhamento genético deve ser exercido de preferência por uma equipe multidisciplinar, da qual faça parte um psiquiatra ou psicólogo, mas, às vezes, só um geneticista, desde que bem assessorado por médicos competentes, pode resolver um grande número de situações.



Em nosso meio, os pacientes ou familiares envolvidos com um problema genético são geralmente encaminhados a um serviço de aconselhamento genético por um clínico.

Em linhas gerais, a rotina nesses serviços inicia-se com uma entrevista com o paciente e/ou genitores ou outros familiares para a obtenção de dados genealógicos (antecedentes paternos e maternos) e gestacionais, assim como exames clínico e laboratoriais ou radiografias complementares para o **estabelecimento do diagnóstico, avaliação do risco de recorrência, comunicação e discussão das informações**, bem como **acompanhamento e apoio** do paciente e sua família. A Tabela 18.1 esquematiza a rotina de um serviço de aconselhamento genético.

### Estabelecimento do diagnóstico

O passo crucial de qualquer aconselhamento genético é a determinação do diagnóstico. Para fornecer um aconselhamento genético preciso, é necessário estabelecer um diagnóstico correto da doença ou anomalia

**TABELA 18.1 ROTINA DE UM SERVIÇO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO (SAG)**

<i>Encaminhamento ou pré-avaliação</i>
Por um clínico (médico ou dentista)
<i>No serviço de aconselhamento genético</i>
Entrevista para levantamento de dados familiares e gestacionais
Exame clínico
Exames laboratoriais e/ou radiográficos complementares do paciente e familiares, se indicados
<i>Hipótese diagnóstica</i>
Baseada na análise do heredograma, resultados dos testes suplementares e literatura médica
<i>Estimativa de riscos de ocorrência ou recorrência</i>
Riscos básicos
Riscos mendelianos
Riscos empíricos
<i>Acompanhamento do paciente e seus familiares</i>
Encaminhamento a especialistas clínicos, instituições de saúde e grupos de apoio, quando necessário
Avaliação clínica contínua, se indicada
Apoio contínuo por consultor genético, se indicado
<i>Relatórios p/médicos e consulentes</i>
<i>Profissionais envolvidos</i>
Consultores genéticos
Médico clínico - geneticista
Bioquímico, biólogo e outros profissionais relacionados com a área médica
Psiquiatra ou psicólogo

Fonte: Thompson e Thompson, 1993, modificada.

para a qual o casal ou a família está em risco. Diagnósticos errôneos podem levar a aconselhamentos imprecisos, o que poderá ser desastroso. É essencial, portanto, examinar o paciente afetado, sempre que possível, obter análise laboratorial apropriada quando necessária, bem como todas as informações médicas relevantes.

Como em qualquer consulta médica, a determinação de um diagnóstico em genética clínica envolve normalmente três etapas fundamentais: (a) **levantamento da história familiar**; (b) **realização de exame clínico** e (c) **exames complementares**, caso necessários. A obtenção de dados sobre a história familiar do paciente geralmente é obtida por pessoas especialmente treinadas para esse fim. Informações adicionais sobre história médica do afetado e sua família com frequência emergem durante a consulta clínica, quando um exame completo é realizado e iniciam-se as investigações apropriadas. Estas podem incluir estudos cromossômicos e moleculares, além do encaminhamento a especialistas de outras áreas, como neurologista e oftalmologista, entre outros.

Mesmo quando é realizado um diagnóstico seguro, podem surgir problemas em relação à etiologia genética da doença e sua expressão fenotípica, como:

(a) A **heterogeneidade genética** pode acarretar problemas significantes na busca de um diagnóstico genético preciso. Uma doença mostra heterogeneidade genética quando é causada por mais de um mecanismo genético. Há muitas doenças que se incluem nessa categoria e, então, o aconselhamento pode ser extremamente difícil. A Tabela 18.2 mostra algumas doenças hereditárias, cada uma das quais com vários padrões de herança.

Por exemplo, a Figura 18.1 (A e B) mostra duas crianças com fenótipos semelhantes de nanismo. A criança da esquerda (A) tem acondroplasia, de herança autossômica dominante e frequentemente originada por

**TABELA 18.2 DOENÇAS HEREDITÁRIAS QUE PODEM APRESENTAR VÁRIOS PADRÕES DE HERANÇA (HETEROGENEIDADE GENÉTICA)**

Doença	Padrão de herança
Ataxia cerebelar	AD, AR
Doença de Charcot-Marie-Tooth	AD, AR, RLX
Catarata congênita	AD, AR, RLX
Síndrome de Ehlers-Danlos	AD, AR, RLX
Ictiose	AD, AR, RLX
Microcefalia	AD, AR
Doença do rim policístico	AD, AR
Retinite pigmentosa AD	AR, RLX
Perda da audição sensorioneural	AD, AR, RLX, Mt

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; RLX = recessiva ligada ao sexo (X); Mt = mitocondrial  
Fonte: Mueller e Young, 1998.



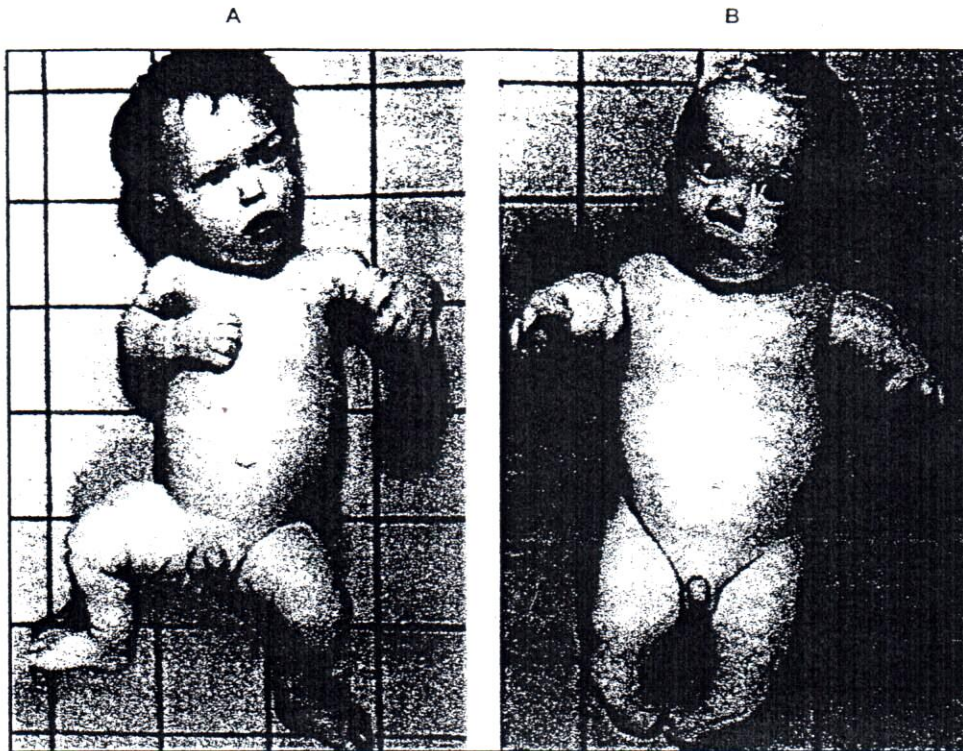


FIGURA 18.1 A figura mostra duas crianças com nanismo de membros curtos. A - Esta criança apresenta acondroplasia. Observe o tamanho grande da cabeça, a ponte nasal escavada e o encurtamento da porção proximal dos membros. B - Esta criança tem nanismo diastrófico. Observe os polegares anormais e os pés claviformes. O tamanho da cabeça não se apresenta aumentado. (Fonte: Gelehrter e cols., 1998.)

mutação nova, ambos os genitores sendo inteiramente normais e o risco para um novo afetado é praticamente nulo; a da direita (B) apresenta nanismo diastrófico, de herança autossômica recessiva, e seus genitores, embora fenotipicamente normais, correm o risco de 25% de que um próximo filho tenha também esse tipo de nanismo, já que ambos são portadores do gene respectivo. Um diagnóstico inadequado, nesses casos, resultaria em um aconselhamento genético incorreto.

(b) A **expressividade variável** também cria problemas para o diagnóstico. Por exemplo, no caso da neurofibromatose, as manifestações da doença podem ser tão suaves, em alguns indivíduos, que eles se mostram aparentemente normais e um filho(a) afetado(a) pode parecer portador(a) de uma nova mutação. Na neurofibromatose, aproximadamente a metade dos probandos tem pais fenotipicamente normais, pensando-se, nesses casos, que a doença seja o produto de uma nova mutação. Entretanto, é necessário um exame cuidadoso de ambos os genitores, para se verificar se um deles não é levemente afetado. Se um dos genitores for afetado, o risco de o casal vir a ter outro filho, com a mesma doença, é de 50%, em vez de um risco extremamente baixo da ocorrência de uma segunda mutação.

#### **Avaliação do risco de recorrência**

Em algumas situações de aconselhamento, o cálculo do risco de recorrência é relativamente simples e

requer um pouco mais do que um razoável conhecimento da herança mendeliana. Entretanto, muitos fatores, como atraso na idade de início da manifestação da doença, redução da penetrância do gene e o uso de marcadores de DNA podem tornar o cálculo muito mais complexo.

A comunicação sobre o risco de recorrência não envolve simplesmente a apresentação de números ou percentagens. É muito importante que essa comunicação seja compreendida e que sejam dadas aos familiares todas as informações básicas necessárias para ajudá-los a tomar suas próprias decisões. Os riscos de recorrência podem ser quantificados, qualificados e colocados no contexto.

A maioria dos pais ou futuros pais está familiarizada de algum modo com o conceito de risco. A experiência mostra, porém, que um risco de um em quatro pode facilmente ser mal-interpretado ou lembrado como quatro em um, um em quarenta ou mesmo 14%. Uma concepção falsa, mas compreensível, é que este risco seja aplicado somente em cada quarto filho, uma vez que, o casal já tendo um filho afetado, não haveria problema com os três seguintes. Dessa forma, é vital enfatizar que o risco aplica-se a cada novo filho que estiver por nascer, pois a probabilidade não tem memória. É interessante salientar também que se, por um lado, um casal que já tem um filho afetado por uma doença de herança autossômica recessiva corre o risco de 1/4 de ter o próximo filho também afetado, por outro, ele tem a chance de 3/4 de ter um filho normal quanto a essa mesma característica.



Se a quantificação do risco de ocorrência ou de recorrência é essencial, não menos importante é a qualificação desse risco. Para um problema mais simples, como a polidactilia, o risco "elevado" de ocorrência ou recorrência de 50% dificilmente influenciará os genitores potenciais na decisão negativa de terem filhos; em contraste, um "baixo" risco de 1/25 para um defeito de tubo neural pode ter um efeito mais significativo na decisão do casal quanto à procriação.

Outro aspecto é o de colocar o risco em seu contexto adequado. Futuros pais que procuram uma clínica de aconselhamento genético devem receber informações que os capacitem a colocar esses riscos no seu contexto familiar e sociocultural, de acordo com seus padrões éticos, religiosos e raciais, e assim estarem aptos a decidir-se por eles mesmos se o risco é alto ou baixo. Por exemplo, pode ser útil informar que aproximadamente 3% de todas as crianças recém-nascidas apresentam uma malformação congênita ou um distúrbio que lhe confira desvantagem adaptativa.

Outros fatores importantes para a tomada de decisão pelo casal são: a disponibilidade de tratamento bem-sucedido; se a doença está associada a dor e sofrimento; e se o diagnóstico pré-natal para a mesma é disponível.

### **Comunicação e discussão das informações**

Tendo estabelecido o diagnóstico e discutido o risco de ocorrência ou recorrência, o aconselhador tem de assegurar que os consulentes tenham todas as informações necessárias para tomar suas próprias decisões. Isso pode incluir considerações sobre as alternativas disponíveis para a concepção, tais como inseminação artificial pelo doador e o uso de doadora de óvulos, bem como uma revisão das técnicas, limitações e riscos associados com métodos disponíveis para diagnóstico pré-natal.

Um dos pontos importantes desta etapa é o impacto que o conhecimento da ocorrência de uma doença genética e todo o seu envolvimento causa no paciente e/ou sua família, no que diz respeito ao ônus clínico, financeiro, social e emocional. Considerando esse aspecto, o aconselhamento de uma doença genética deve ser acompanhado de uma discussão aberta da sua história natural, prognóstico, tratamento, bem como uma avaliação de suas implicações psicossociais, financeiras e de seguridade.

Por exemplo, a polidactilia (de herança autossômica dominante) inclui um grupo de condições caracterizadas por dedos supernumerários nas mãos e/ou nos pés. Cada filho de um indivíduo afetado por essa anomalia corre o risco de 50% de ser também afetado. O ônus dessa doença, no entanto, é principalmente

estético e causa uma pequena dificuldade funcional. Por outro lado, o risco de recorrência para uma mulher que tem um filho com síndrome de Down (trissomia livre do cromossomo 21) é em torno de 1%, portanto uma magnitude de recorrência bem menor. No entanto, o impacto da síndrome de Down pode ser muito mais significativo, por apresentar, em geral, retardo mental e vários defeitos congênitos. Assim, a magnitude do risco de recorrência deve ser interpretada à luz do abalo causado pela doença. O estresse devido a qualquer doença genética pode diferir conforme a gravidade da mesma, mas varia sempre com o indivíduo afetado e sua família. A síndrome de Down é novamente um bom exemplo: em algumas famílias, o nascimento de uma criança com essa síndrome pode tornar-se uma experiência forte e enriquecedora; para outras, pode ser devastadora. O aconselhador genético deve sempre ter em mente que a avaliação do impacto da doença é diferente de uma família para a outra.

Freqüentemente um indivíduo ou casal fica chocado quando toma conhecimento, pela primeira vez, de um diagnóstico genético. Qualquer pessoa envolvida no aconselhamento genético precisa ter habilidade de comunicação e lembrar que as informações que ela transmite são potencialmente aflitivas, não podendo ser consideradas isoladamente. É preciso levar em conta os complexos fatores psicológicos e emocionais que podem influenciar um diálogo sobre aconselhamento. O ambiente deve ser privativo, tranquilo e agradável, com tempo disponível para discussões e perguntas.

A comunicação é um processo de duas vias. O aconselhador não fornece apenas informações, mas deve também estar receptivo aos medos e apreensões, expressos ou não, do consulente.

Nem sempre é fácil manejar a ansiedade diante de um prognóstico reservado. No caso da neurofibromatose, por exemplo, não se pode prever que complicações poderão ocorrer em um indivíduo com essa doença, nem o sucesso no seu tratamento; assim, seria razoável mencionar ao consulente as várias complicações que poderão ocorrer no decurso da mesma? Por outro lado, negar essa informação poderia levar o consulente a uma expectativa otimista irreal, podendo resultar em decisões reprodutivas baseadas numa informação omissa quanto aos problemas médicos potenciais dessa doença.

A informação comunicada tem implicações pessoais importantes e freqüentemente contém dados científicos e médicos muitas vezes de difícil compreensão por parte do paciente e/ou seus familiares. É importante que o aconselhamento leve em conta as circunstâncias do paciente e seu nível de compreensão. Não deve ser opinativo, nem diretivo, encorajando o consulente a tomar suas próprias decisões. Decisões reprodutivas são altamente pessoais e os próprios interesses devem tomá-las.



O aconselhamento verbal deve ser seguido por um documento escrito em linguagem acessível ao consulente, este podendo lê-la e relê-la, mostrá-la ou compartilhar o problema com médicos, membros da família e outros indivíduos de apoio, a fim de permitir-lhes o tempo necessário para se ajustarem às informações.

### Acompanhamento e apoio

O processo de aconselhamento genético envolve o empenho de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo e/ou sua família a enfrentar a nova realidade imposta pela doença, oferecendo-lhes oportunidade para discussões futuras e apoio permanente. Os serviços de aconselhamento genético em geral estão disponíveis para contatos informais com o paciente e sua família, quando estes o desejarem. O modo de acompanhamento e apoio varia bastante, de uma instituição para outra.

As conseqüências psicossociais constituem um importante componente do aconselhamento genético. Uma criança com defeito congênito e/ou doença genética freqüentemente desperta sentimentos de culpa, ansiedade, frustração e raiva em seus pais. O aconselhador genético deve harmonizar esses aspectos para torná-los suportáveis. Deve também proporcionar informações sobre serviços de apoio que podem ser úteis a tais famílias, bem como encaminhá-las a terapêutica adicional, quando necessária.

### Impacto da doença genética no paciente e sua família

O nascimento de uma criança com uma doença hereditária ou malformação acarreta, na família e principalmente nos pais da criança, **conflitos** de ordem emocional, que se iniciam geralmente com uma atitude de **negação** do problema, seguida de **depressão**. Neste período, é essencial a contribuição do aconselhador na elaboração dos conflitos, principalmente porque vêm acompanhados de muita **culpa** pelos pais da criança afetada. A elaboração da situação leva à fase seguinte, que é a da **adaptação**, na qual os membros da família aceitam a realidade e procuram tomar as decisões necessárias para conviver com o problema da maneira mais adequada.

Atualmente é possível modificar o impacto e/ou risco de recorrência de algumas doenças genéticas com um tratamento específico. Se a doença for tratável ou evitável, como no caso de câncer de cólon secundário à polipose de cólon familiar, ou retardo mental secundário à fenilcetonúria, o impacto da doença, embora sig-

nificante, é completamente diferente daquele que haveria, se o tratamento e a prevenção não fossem disponíveis. Quando uma doença ou uma anomalia pode ser diagnosticada pré-natalmente, como a anemia falciforme ou a síndrome de Down, por exemplo, o geneticista pode mudar a probabilidade estabelecida sobre o risco de recorrência, para a certeza de que o feto será afetado ou não.

Finalmente, a disponibilidade de grupos de apoio, recursos educacionais, comunitários, opções reprodutivas e tecnologias reprodutivas orientadas afetará o modo com que a família recebe o impacto ou avalia os riscos de recorrência da doença e terá implicações para suas decisões reprodutivas.

Atualmente estão disponíveis importantes informações em genética clínica *on-line* na *Internet*, incluindo auxílio no diagnóstico, testes de laboratório, serviços de genética clínica, serviços e grupos de apoio para pacientes e suas famílias. No final deste capítulo, encontra-se uma listagem dos serviços de genética médica no Brasil.

### Indicações para o aconselhamento genético

Nem sempre os pacientes (ou seus familiares) que recorrem a um serviço de aconselhamento genético têm doenças devidas a uma herança monogênica simples ou a alterações cromossômicas. A Tabela 18.3 mostra as principais indicações para o aconselhamento genético.

Embora o valor do aconselhamento genético, para pacientes e/ou famílias com doenças hereditárias conhecidas ou suspeitas, seja perfeitamente reconhecido pela comunidade médica, o papel do aconselhamento

TABELA 18.3 PRINCIPAIS INDICAÇÕES PARA O ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Doenças de herança monogênica conhecidas
Anomalias cromossômicas
Defeitos congênitos isolados ou múltiplos, associados ou não a retardo mental
Retardo mental isolado
Anormalidades no desenvolvimento físico ou estatura anormal
Anormalidades no desenvolvimento dos órgãos sexuais, das características sexuais secundárias, da função sexual ou da fertilidade
Distúrbios metabólicos ou endócrinos
Idade materna avançada
História familiar de câncer com início precoce
Abortos espontâneos recorrentes
Exposição a teratógenos
Qualquer doença sabidamente de concentração familiar
Consangüinidade



genético é também importante em outras situações. Defeitos congênitos e/ou retardo mental podem ocorrer como parte de uma síndrome cromossômica, de uma doença monogênica ou da interação entre fatores genéticos e ambientais. Em cada caso, devem ser observadas as etapas do aconselhamento genético, já abordadas.

Alguns exemplos podem ser aqui considerados. Gravidez em mulheres acima dos 35 anos de idade está associada com o risco aumentado de nascerem crianças com síndrome de Down e outras trissomias, como as trissomias do 18, do 13 e do par sexual (47,XXY e variantes), etc. Nesses casos, são importantes o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal.

Para certos tipos de câncer, o início precoce em vários membros de uma mesma família sugere frequentemente a existência de fatores genéticos em sua etiologia, que podem ser detectados por testes de triagem.

Os abortos espontâneos recorrentes estão muitas vezes associados a translocações cromossômicas não-balanceadas em um dos genitores.

Algumas infecções virais como a rubéola, drogas como as derivadas do ácido retinóico, usadas para o tratamento de acne cística, e anticonvulsivantes usados para o tratamento de epilepsias, são considerados agentes teratogênicos.

Em casos não estritamente genéticos, como a exposição de uma mulher a teratógenos potenciais, durante sua gravidez, o aconselhamento genético também pode ser útil.

Finalmente, descendentes de pais consanguíneos apresentam risco aumentado de homozigose para um alelo mutante raro, podendo ser, então, afetados por uma doença autossômica recessiva rara. A magnitude desses riscos varia consideravelmente entre os diferentes grupos étnicos e religiosos. Há também um risco teoricamente aumentado para as doenças poligênicas. Foi observado, por meio de estudos populacionais, que para todas as gestações existe um risco aproximado de 3% de nascer uma criança com um defeito congênito, conforme já mencionado. É estimado, empiricamente, que esse risco é de duas a três vezes maior para descendentes de primos em primeiro grau.

#### Etiologia e investigação das doenças genéticas

As doenças genéticas podem ter etiologia cromossômica ou gênica, conforme mostra a Tabela 18.4.

Suspeita-se de alterações cromossômicas principalmente quando o indivíduo apresenta malformações congênitas múltiplas, retardo mental (mesmo sem malformação associada), amenorréia primária, abortamento de repetição e esterilidade.

TABELA 18.4 ESQUEMA DAS DOENÇAS EM GERAL, DE ACORDO COM SUA ETIOLOGIA

DOENÇAS
<b>Genéticas</b>
<b>Monogênicas</b>
Autossômicas
Dominantes
Recessivas
Ligadas ao X
Dominantes
Recessivas
<b>Cromossômicas</b>
Alterações numéricas
Alterações estruturais
<b>Multifatoriais</b>
<b>Não-genéticas</b>
<b>Etiologia desconhecida</b>

Na averiguação de doenças **cromossômicas**, podem ser feitos exames de cromatina do X e do Y como uma triagem inicial, em busca de possíveis alterações nos cromossomos sexuais e para determinação do sexo cromossômico do afetado, nos casos de genitália ambígua. Muitas vezes, torna-se necessária a realização do cariótipo para completar a informação. Hoje em dia, em centros mais adiantados, há disponibilidade de técnicas mais adequadas e seguras (ver Capítulos 4 e 17), motivo pelo qual essa triagem inicial da cromatina se torna desnecessária.

A investigação das doenças **gênicas (monogênicas e multifatoriais)** é mais complexa, pois, com exceção de alguns casos (como a maioria dos erros metabólicos), não existem exames específicos para elas. É necessário, então, o conhecimento das síndromes já descritas para poder-se compará-las com as características apresentadas pelo paciente. O padrão de herança de uma condição é normalmente estabelecido por uma análise cuidadosa da genealogia da família. Quando a história familiar não for suficientemente informativa, para um diagnóstico seguro, é útil a consulta à bibliografia pertinente, que está disponível também *on-line*, podendo ser acessada via computador. Por exemplo, o catálogo *Mendelian Inheritance in Man*, de Victor McKusick, apresenta informações sobre o padrão de herança de mais de 8.000 características mendelianas, bem como informações clínicas úteis sobre aproximadamente 4.000 doenças. Esse recurso é regularmente atualizado e está disponível *on-line* (*OMIM = On-line Mendelian Inheritance in Man*), com ligações diretas úteis e refe-

rências sobre as doenças em questão. Pode ser acessado em *Word Wide Web* (ou Internet): **<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>**

Por outro lado, muitas vezes torna-se imprescindível a realização de exames adicionais, de laboratório ou radiológicos, para fazer-se o diagnóstico diferencial entre as hipóteses diagnósticas. Atualmente, é possível também o estudo direto do DNA, bem como a utilização de programas computadorizados especiais para auxiliar na elaboração do diagnóstico.