



ANOMALIAS CONGÊNITAS - parte II TERATÓGENOS

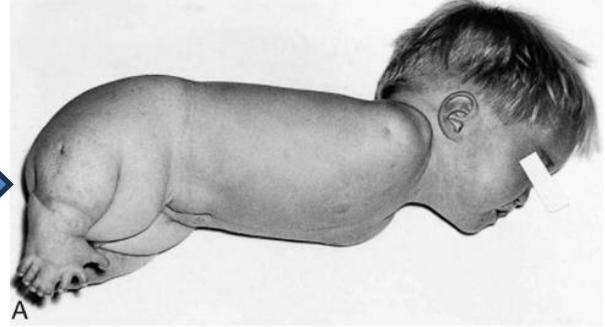
Prof. Dr. Israel Gomy
Departamento de Genética
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Declarações

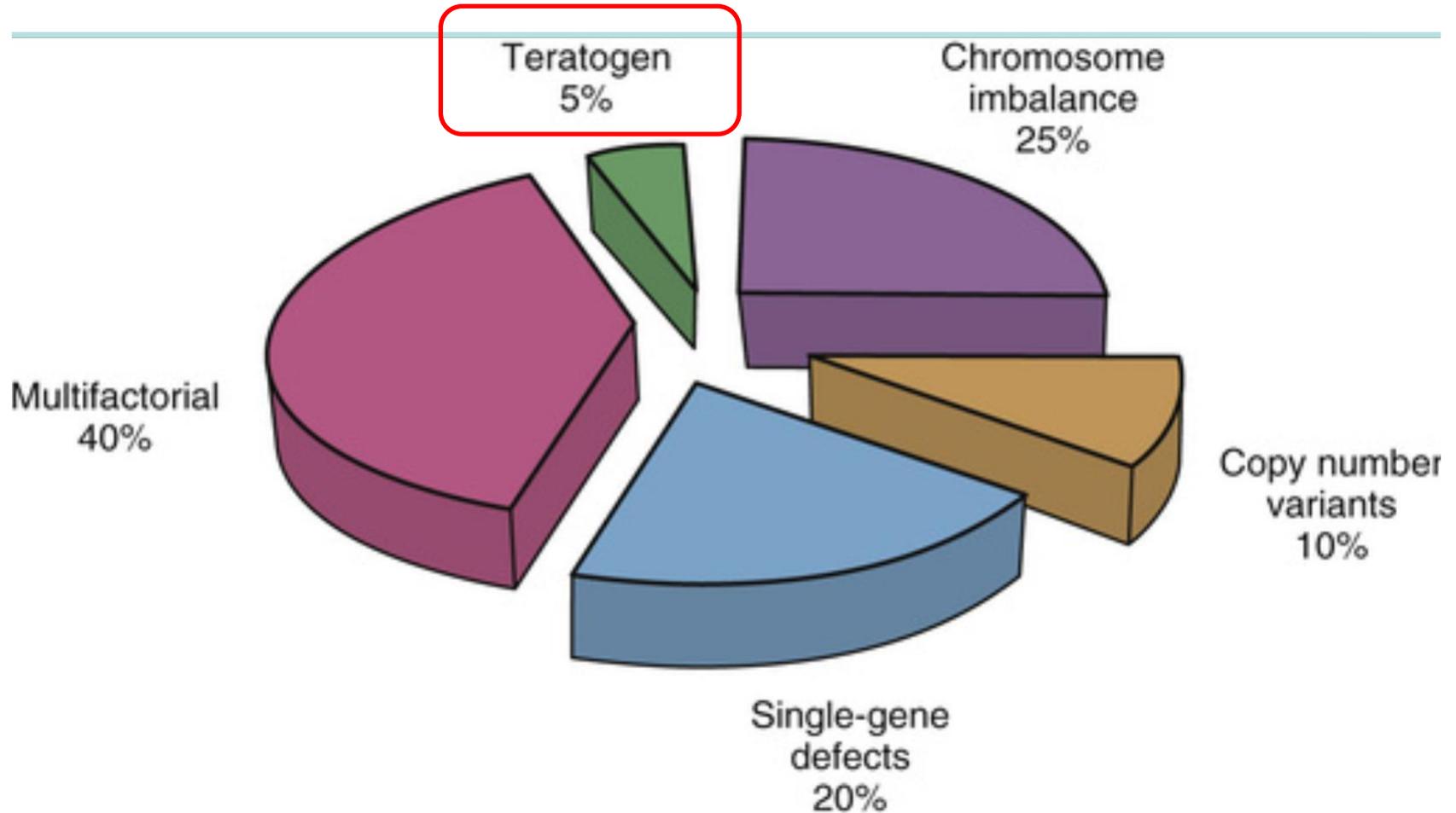
- Todas as fotos de pacientes estão publicadas na literatura científica ou em livros didáticos

HISTÓRICO

- Grécia antiga
- Séc.XVI → Ambrose Páre → forças mecânicas
- Séc.XVI-XVII → William Harvey → disrupção do desenvolvimento
- Séc.XIX → Etienne Geoffroy de St. Hilaire → *teratologia* estudos dos “monstros”
- Séc.XX → embriologia experimental e genética
 - explicações científicas racionais
 - 1941 → Gregg (Australia) → rubéola congênita
 - 1950s → efeitos da Talidomida (Alemanha Ocidental)
 - Focomelia ; amelia

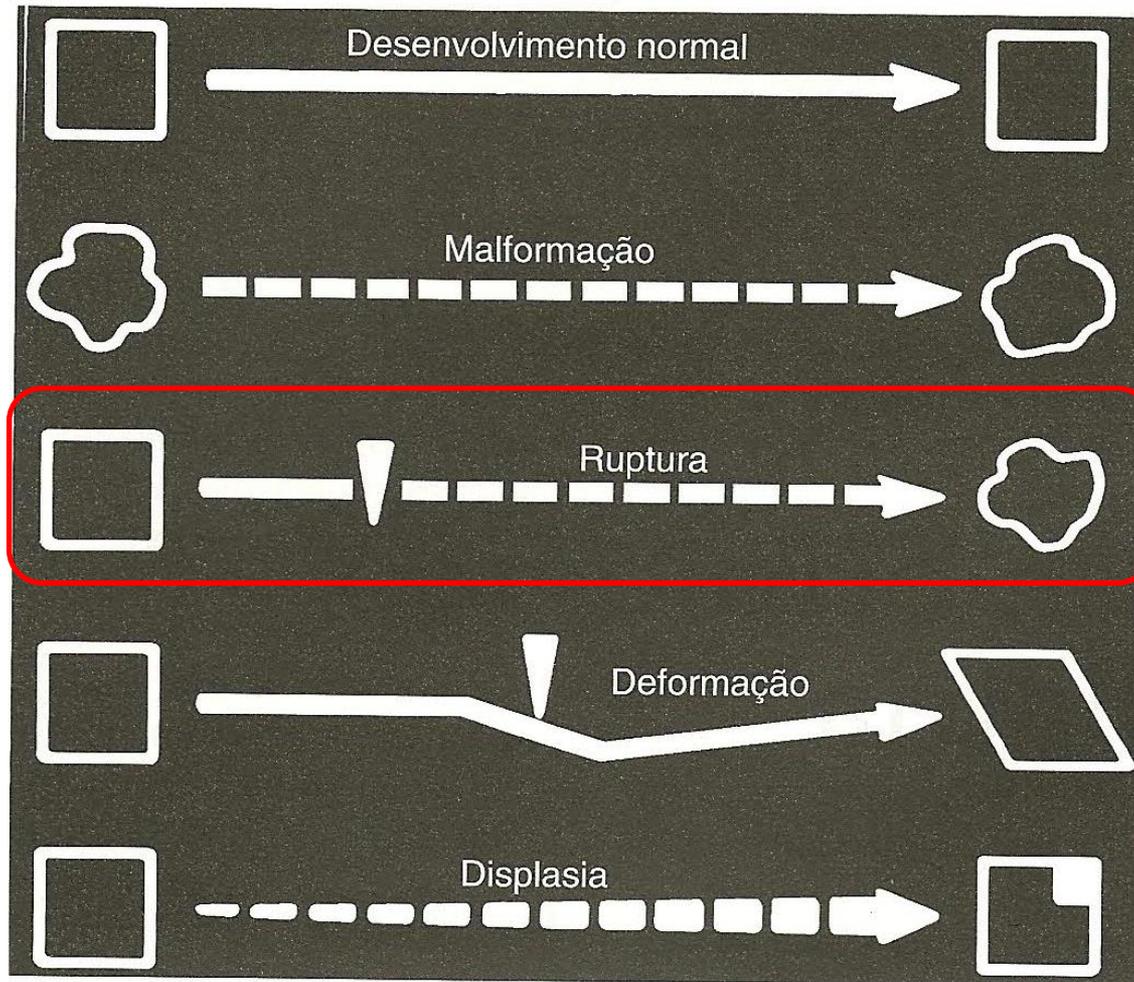


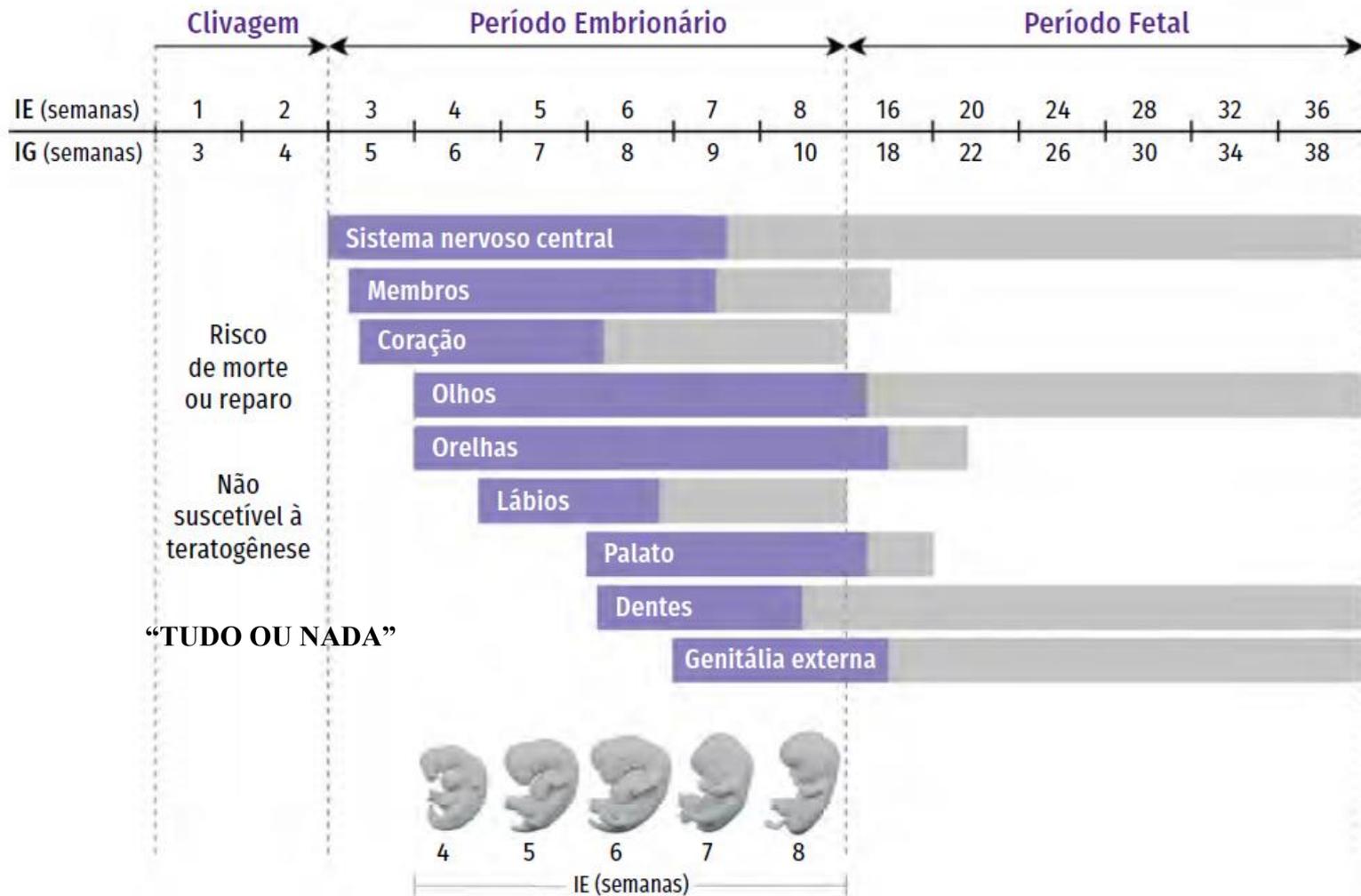
Causas das anomalias congênitas



COMO CLASSIFICAMOS AS ANOMALIAS CONGÊNITAS

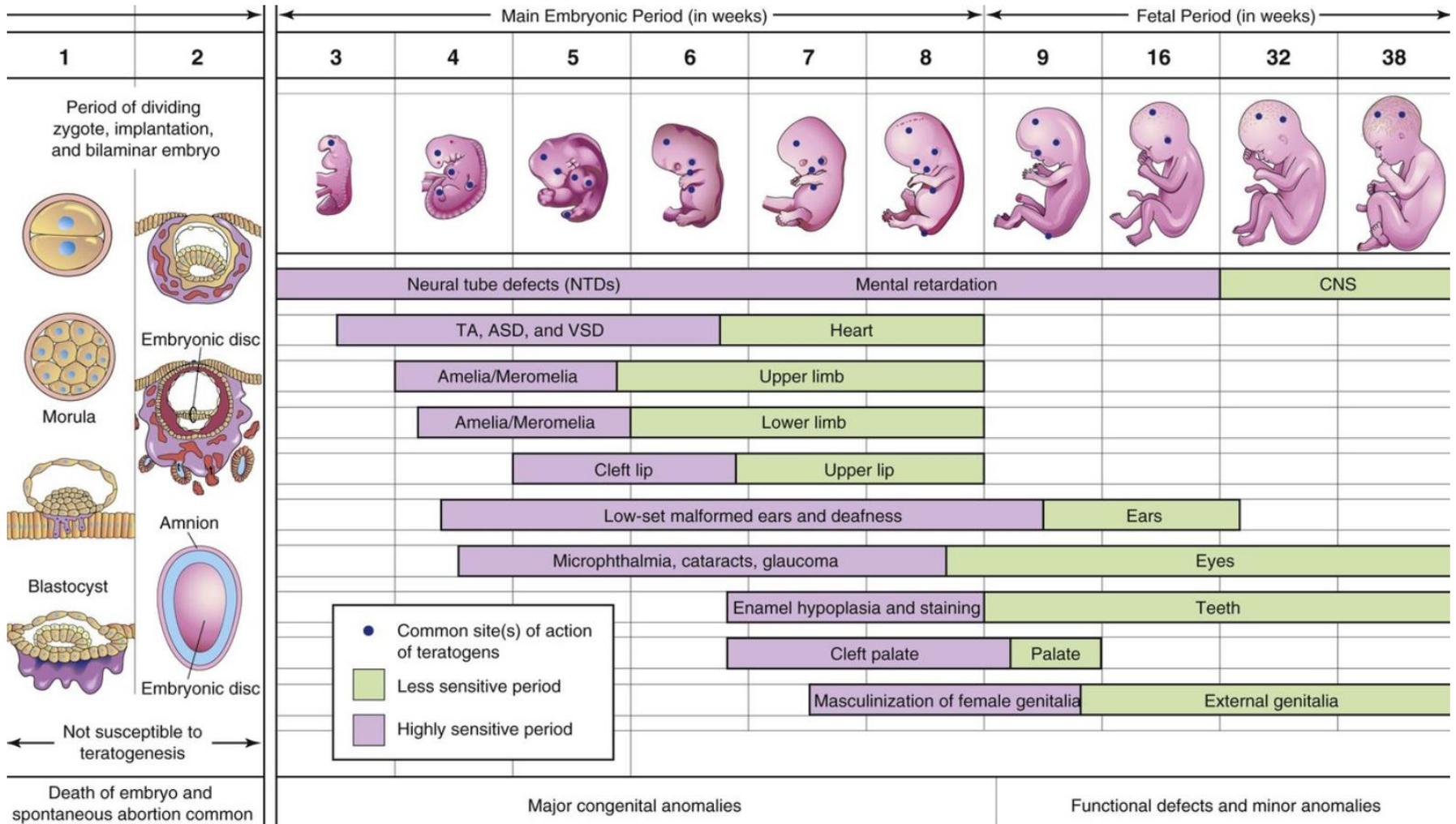
CLASSIFICAÇÃO QUANTO À	SUBTIPOS E SUA DEFINIÇÃO		EXEMPLOS
MORBIDADE	Malformações menores	Não acarretam problemas significativos, sendo as mais frequentes na população.	 Polidactilia
	Malformações maiores	Se originam no período embrionário e constituem anormalidades estruturais com consequências sociais e/ou médicas, sendo menos frequente na população.	 Fendas orais
PATOGENIA	Malformação	São resultado de problemas no processo de formação de órgão ou estruturas (anormal ou incompleta)	 Síndactilia
	Disrupção	Se originam no período embrionário e constituem anormalidades estruturais com consequências sociais e/ou médicas, sendo menos frequente na população.	 Focomelia por Talidomida
	Displasia	Resultantes de anormalidades na histogênese de um ou de mais tecidos.	 Displasia esquelética
	Deformidade	Desenvolvimento inicial ocorre de maneira normal, contudo, dada a ação de forças mecânicas a estrutura se deforma.	 Pé torto por miopatia
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	Isolada	Presença de somente uma anomalia congênita.	 Coloboma de íris
	Sequência	Uma sucessão de alterações ou erros desencadeados por uma mesma malformação, disrupção ou deformidade.	 Sequência de Pierre Robin
	Síndrome	É um conjunto de anomalias congênitas que apresentam relação patológica, mas que não constituem uma sequência.	 Síndrome de Down
	Associação	Conjunto de anormalidades congênitas que se apresentam com uma maior frequência que o esperado para as combinações ao acaso.	Associação VACTERL V: malformações Vertebrais A: atresia Anal C: alterações Cardíacas TE: fistula Traqueo-Esfágica R: anomalias Renais L: anomalias de membros (Limbs)
	Anomalia congênita múltipla	Presença de duas ou mais anomalias congênitas maiores que não são relacionadas, reflexo de uma associação aleatória que não constitui uma síndrome ou uma sequência já descrita.	 Onfalocele  Fendas orais





Período de alta sensibilidade
 Anormalidades estruturais principais
 Período de baixa sensibilidade
 Anormalidades estruturais funcionais e/ou menores

IE: Idade Embrionária ou Fetal (início na concepção)
 IG: Idade Gestacional (início na Data da Última Menstruação)

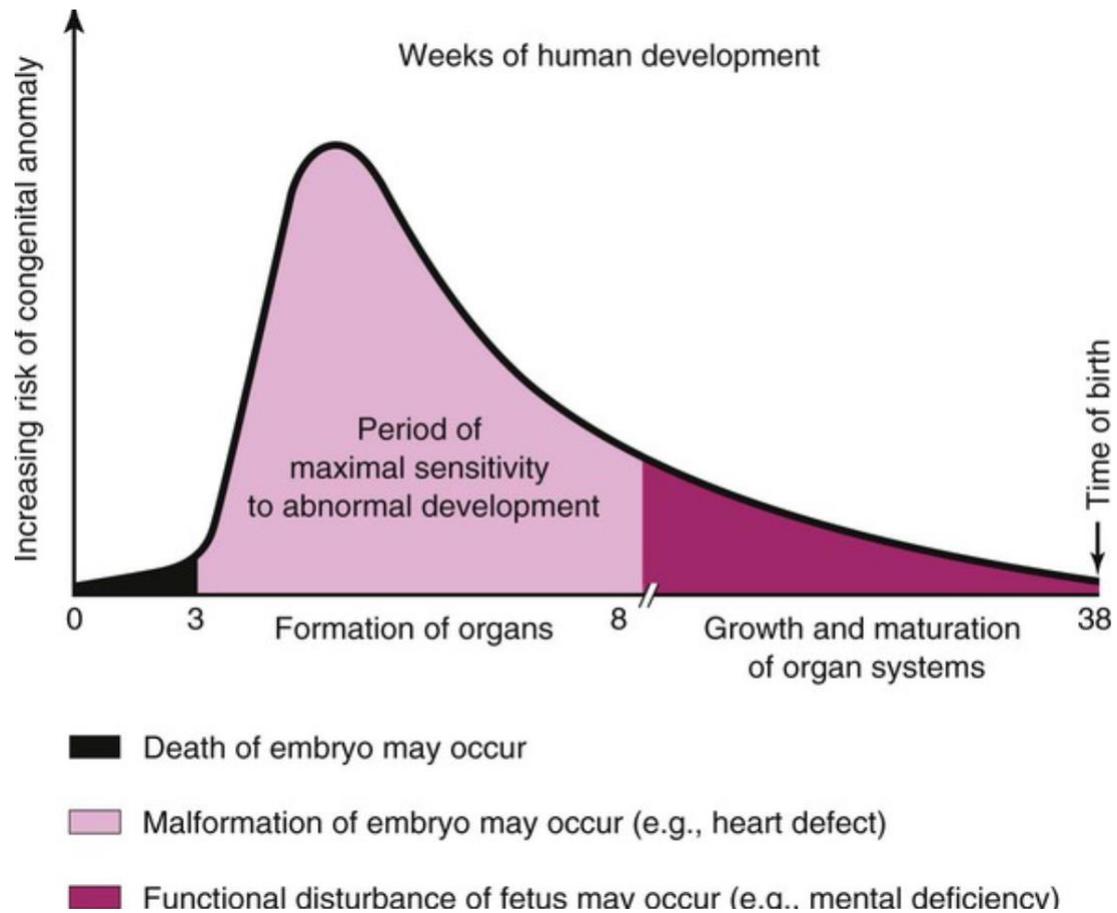


	TERATÓGENOS	AC RELACIONADAS EM HUMANOS
Físicos e Químicos	Radiação ionizante (doses acima de 5Sv)	Microcefalia, deficiência intelectual, anomalias esqueléticas e restrição de crescimento intrauterino
	Mercúrio	Anomalias do sistema nervoso central
	Chumbo	Prematuridade, anomalias cardíacas e anomalias de membros
	Bifenil Policlorinados	Restrição de crescimento intrauterino
Drogas e Medicamentos	Álcool	Síndrome alcoólica fetal (microcefalia, dismorfias faciais, anomalias cardíacas e do sistema nervoso central, restrição de crescimento pré e pós-natal), transtornos comportamentais, dificuldade de aprendizado, memória e atenção
	Tabagismo	Fendas orais, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e anomalias no neurodesenvolvimento (Transtorno de <i>deficit</i> de atenção e hiperatividade)
	Cocaína	Baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, anomalias do sistema nervoso central, microcefalia e distúrbios neurocomportamentais
	Talidomida	Focomelia e outros defeitos de redução de membros, microftalmia, microtia, anomalias cardíacas e agenesia renal
	Varfarina	Anomalias oculares, hipoplasia nasal, anomalias do sistema nervoso central
	Retinóides	Microtia, anomalias cardíacas e do sistema nervoso central
	Carbamazepina	Defeitos de fechamento de tubo neural
	Ácido Valproico	Defeitos de fechamento de tubo neural, embriopatia por ácido valproico (anomalias craniofaciais, cardiovasculares, restrição de crescimento intrauterino), transtornos neurocomportamentais
	Lítio	Anomalias cardiovasculares
	Inibidores da ECA	Displasia renal, insuficiência renal, oligodrâmnio, restrição de crescimento intrauterino e deformidades da sequência de oligodrâmnio.
	Metotrexato	Defeitos de fechamento de tubo neural, hidrocefalia e anomalias esqueléticas
	Misoprostol	Anormalidades neurológicas (paralisia facial congênita, outras paralisias cranianas), defeitos de redução de membros (tipo amputação), pé torto.
	Dietilestilbestrol	Anomalias do sistema reprodutivo, maior incidência de câncer vaginal nas prole feminina
	Tetraciclina	Anomalias no esmalte dentário
	Andrógenos	Virilização da genitália externa em fetos 46, XX

	TERATÓGENOS	AC RELACIONADAS EM HUMANOS
Agentes biológicos	Toxoplasmose	Microcefalia, coriorretinite, deficiência intelectual, ventriculomegalia, hidrocefalia, hepatoesplenomegalia e epilepsia
	Rubéola	Anomalias cardíacas, surdez, catarata, microftalmia e outras anomalias oculares, deficiência intelectual, microcefalia, paralisia cerebral e restrição de crescimento intrauterino
	Citomegalovírus	Surdez neurosensorial, convulsões, icterícia, hepatoesplenomegalia, restrição de crescimento intrauterino e microcefalia
	Sífilis	Coriorretinite, deficiência intelectual, osteocondrite, icterícia, hepatoesplenomegalia, restrição de crescimento intrauterino, surdez, hidrocefalia e anomalias da face
	HIV	Restrição de crescimento intrauterino, microcefalia pós-natal
	ZIKV	Microcefalia e anormalidades cerebrais disruptivas, hipertonia, artrogripose, dismorfias faciais
Condições maternas	Obesidade severa	Defeitos de fechamento do tubo neural
	Diabetes <i>mellitus</i>	Defeitos cardiovasculares, defeitos de fechamento tubo neural, defeitos do sistema nervoso central, macrosomia, defeitos esqueléticos e displasia caudal
	Deficiência de ácido fólico	Defeitos de fechamento de tubo neural
	Deficiência de iodo	Hipotireoidismo congênito, danos neurológicos (deficiência cognitiva e intelectual).
Hipertermia	Defeitos de fechamento do tubo neural	

PRINCÍPIOS DA TERATOGENESE

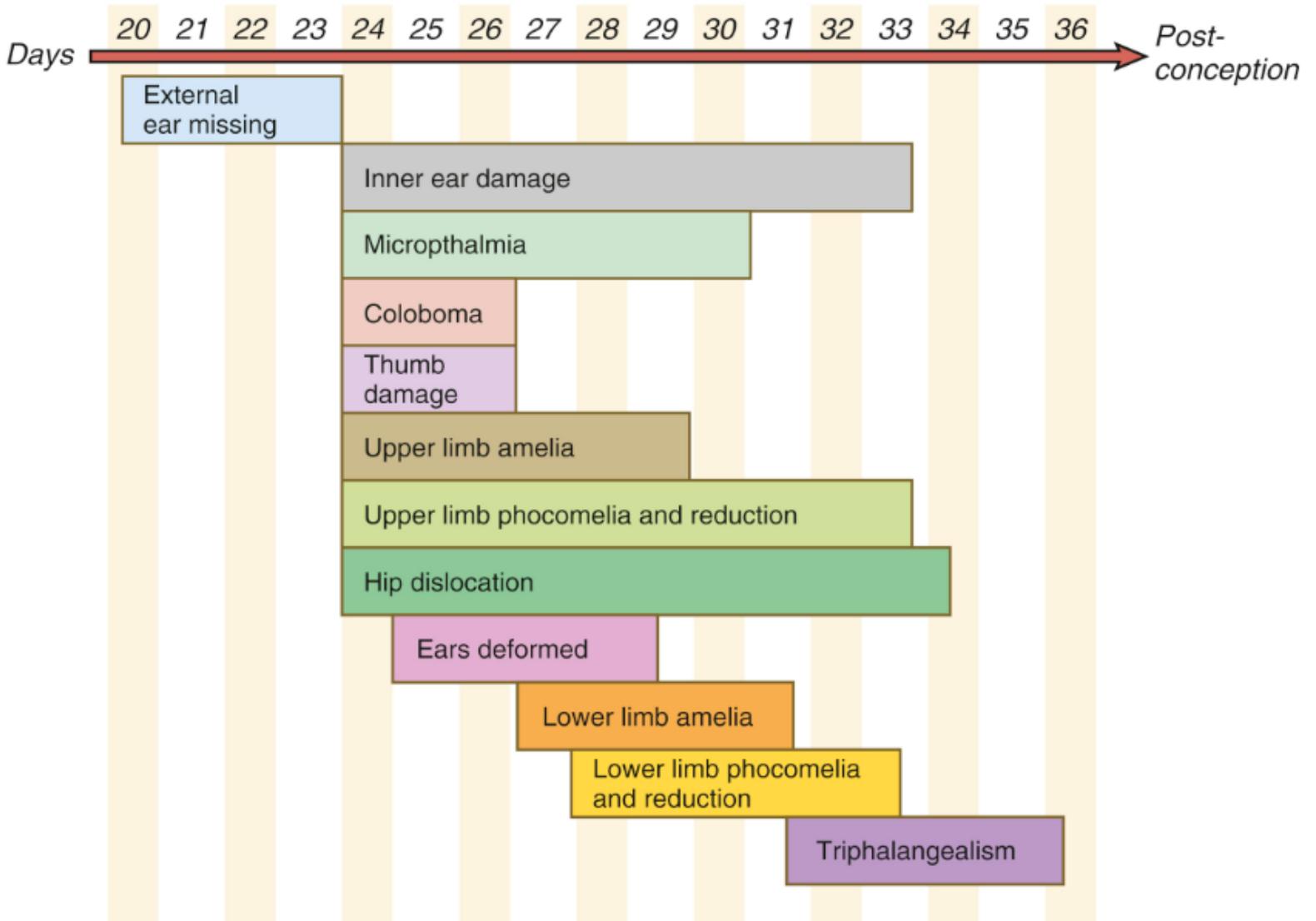
- Período crítico do desenvolvimento
 - diferenciação celular
 - alterações bioquímicas precedem morfológicas
- Dose (droga ou agente químico ou físico)
- Constituição genética do embrião
 - expressão anormal de genes de desenvolvimento
 - resposta celular ao teratígeno → DISRUPÇÃO
 - genética, bioquímica, biofísica
 - apoptose, interações celulares, síntese de proteínas, etc.



TALIDOMIDA

- tranquilizante, sedativo, hipnótico
- hiperêmese gravídica
- hanseníase, mieloma múltiplo, doenças autoimunes
- ~12.000 RN
- meromelia = ausência parcial do membro
 - “focomelia”
- amelia = ausência total
- micromelia = membro pequeno
- outros órgãos: orelhas, coração, urinário, digestivo, vascular (hemangioma da face)
- período crítico: 20 a 36 dias pós-concepção

Appearance of outward damage caused by thalidomide





Moore KL: The vulnerable embryo. Causes of malformation in man, Manit Med Rev 43:306, 1963.

ÁLCOOL



- ~1 a 2% mulheres em idade reprodutiva → alcoolismo crônico
- 12-22% gestantes → qualquer consumo
- abuso de álcool → maior causa de deficiência intelectual
- consumo moderado (~30ml) → cognitivos e comportamentais → efeitos fetais do álcool
- “espectro” de distúrbios fetais ~1% pop. geral
 - SAF = sínd alcoólica fetal
 - 1-2:1.000 RN (depende pop) → 1,5 a 6 mil por ano no Brasil
 - padrão de anomalias múltiplas
 - fenótipo bem variável (leve a grave)
- PERÍODO CRÍTICO → TODA A GESTAÇÃO!!
- NÃO CONSUMIR EM NENHUMA FASE!!!
- PL 4.259/2020 → prevenção da SAF; obrigatório nos rótulos



síndrome alcoólica fetal



ácido retinóico (vitamina A)

isotretinoína (roaccutane)

- craniofaciais
- fenda palatina
- auriculares
- oculares
- SNC



FIG. 8.18 Etretinate embryopathy. Among multiple facial anomalies, this infant had a highly deformed ear.

From the Robert J. Gorlin collection, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School, courtesy Dr. Ioannis Koutlas.

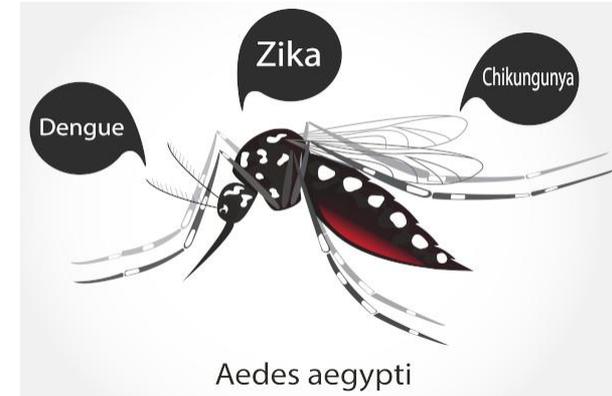
INFECÇÕES CONGÊNITAS

Infectious Diseases That Can Cause Birth Defects

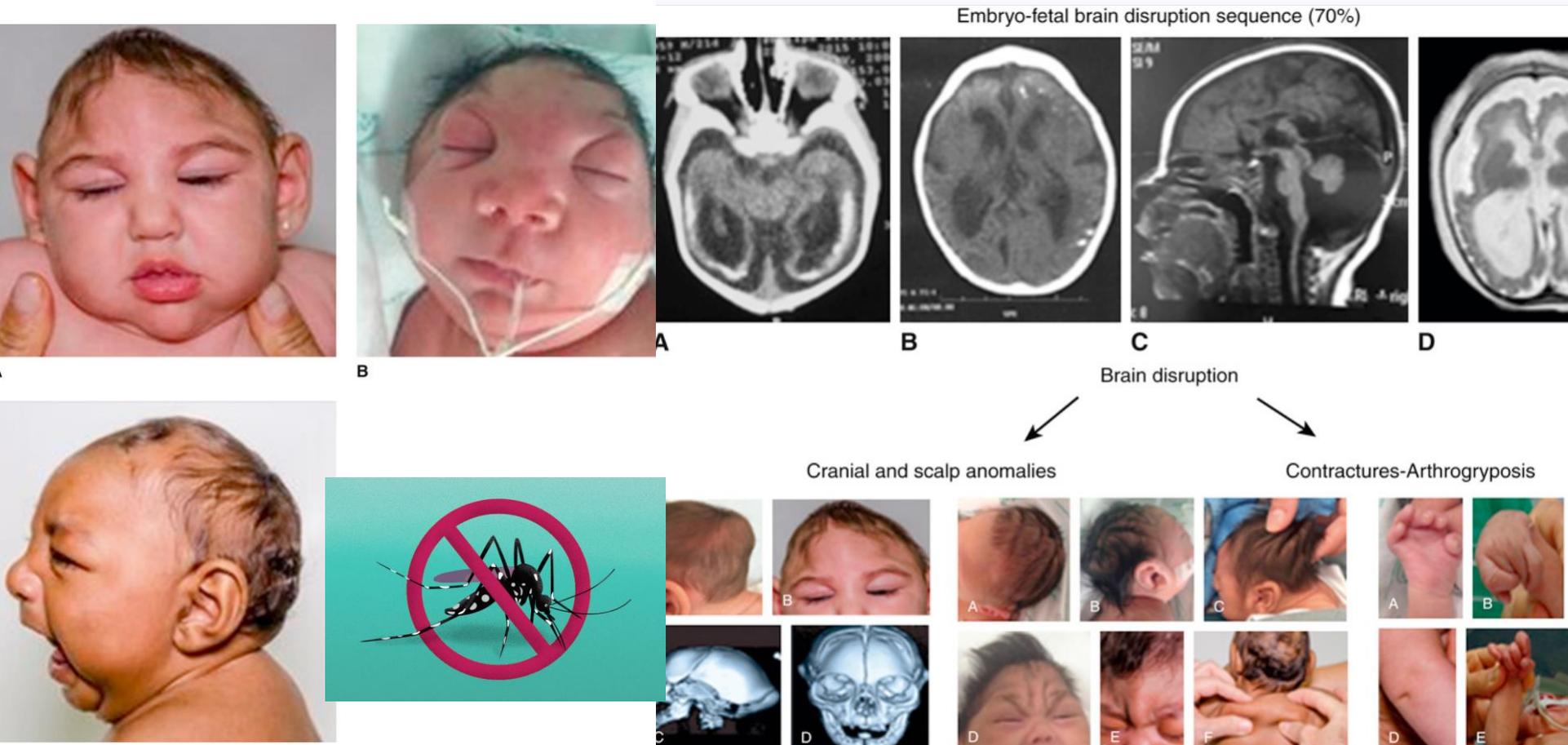
Infectious Agent	Disease	Congenital Defects
Viruses		
Rubella virus	German measles	Cataracts, deafness, cardiovascular defects, fetal growth retardation
Cytomegalovirus	Cytomegalic inclusion disease	Microcephaly, microphthalmia, cerebral calcification, intrauterine growth retardation
Varicella virus	Chickenpox	Microcephaly, chorioretinitis
Zika virus	Zika virus	Microcephaly, ocular anomalies
Spirochetes		
<i>Treponema pallidum</i> (syphilis)	Syphilis	Dental anomalies, deafness, mental retardation, skin and bone lesions, meningitis
Protozoa		
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis	Microcephaly, hydrocephaly, cerebral calcification, microphthalmia, mental retardation, prematurity

ZIKA VÍRUS

- Epidemia no Brasil em março 2015 (NE)
- Dez-15 → 1.300.000 casos
- >4.300 casos de microcefalia
- *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*
- contato sexual
- febre, rash cutâneo, artrite, conjuntivite, mialgia e síndrome de Guillain-Barré
- gestantes com sintomas leves ou assintomáticas
- Zika → afeta expressão de genes → apoptose neuronal em diferenciação
- período crítico → 12 semanas → disrupção tardia
- disrupção do SNC, calcificações cerebrais, retina, catarata, glaucoma
- déficit grave do neurodesenvolvimento



ZIKA VÍRUS

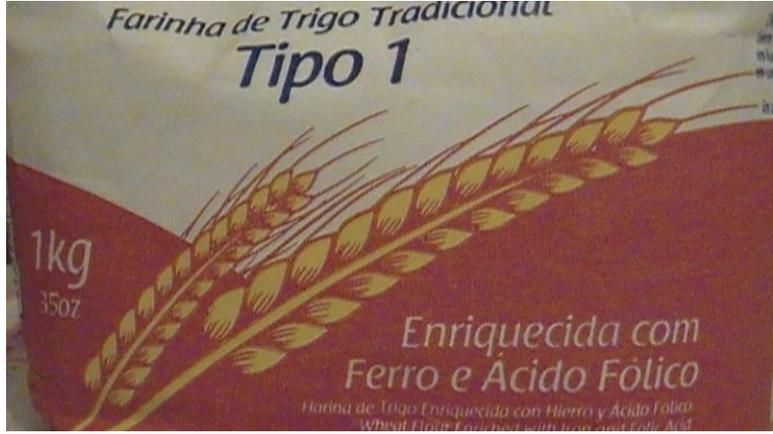


Adaptado de Del Campo M, Feitosa IM et al., Am J Med Genet A. 173:841, 2017

DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO



- Falta de ingestão materna de ácido fólico ou deficiência enzimática
- Vegetais ricos em ácido fólico (folhas verdes escuras)
- Anticonvulsivantes → ácido valpróico, carbamazepina
- Aumento do risco de DFTN
- Formas graves (anencefalia) a leves (espinha bífida oculta)
- CDC (EUA), 2015 → suplementação com ácido fólico em todas as mulheres em idade reprodutiva
 - 0,4 mg → sem casos prévios DFTN
 - 4 mg → caso prévio DFTN
 - 1 mês antes até 3 meses de gravidez
- Brasil, 2002 → fortificação de farinhas de trigo, milho (140ug por 100g)
 - reduziu 30% DFTN (Bull World Health Organ 2016; 94: 22-29)
- ANVISA (2017) → aumentar para 220ug cada 100g



	TERATÓGENOS	AC RELACIONADAS EM HUMANOS
Físicos e Químicos	Radiação ionizante (doses acima de 5Sv)	Microcefalia, deficiência intelectual, anomalias esqueléticas e restrição de crescimento intrauterino
	Mercúrio	Anomalias do sistema nervoso central
	Chumbo	Prematuridade, anomalias cardíacas e anomalias de membros
	Bifenil Policlorinados	Restrição de crescimento intrauterino
Drogas e Medicamentos	Álcool	Síndrome alcoólica fetal (microcefalia, dismorfias faciais, anomalias cardíacas e do sistema nervoso central, restrição de crescimento pré e pós-natal), transtornos comportamentais, dificuldade de aprendizado, memória e atenção
	Tabagismo	Fendas orais, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e anomalias no neurodesenvolvimento (Transtorno de <i>deficit</i> de atenção e hiperatividade)
	Cocaína	Baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, anomalias do sistema nervoso central, microcefalia e distúrbios neurocomportamentais
	Talidomida	Focomelia e outros defeitos de redução de membros, microftalmia, microtia, anomalias cardíacas e agenesia renal
	Varfarina	Anomalias oculares, hipoplasia nasal, anomalias do sistema nervoso central
	Retinóides	Microtia, anomalias cardíacas e do sistema nervoso central
	Carbamazepina	Defeitos de fechamento de tubo neural
	Ácido Valproico	Defeitos de fechamento de tubo neural, embriopatia por ácido valproico (anomalias craniofaciais, cardiovasculares, restrição de crescimento intrauterino), transtornos neurocomportamentais
	Lítio	Anomalias cardiovasculares
	Inibidores da ECA	Displasia renal, insuficiência renal, oligodrâmnio, restrição de crescimento intrauterino e deformidades da sequência de oligodrâmnio.
	Metotrexato	Defeitos de fechamento de tubo neural, hidrocefalia e anomalias esqueléticas
	Misoprostol	Anormalidades neurológicas (paralisia facial congênita, outras paralisias cranianas), defeitos de redução de membros (tipo amputação), pé torto.
	Dietilestilbestrol	Anomalias do sistema reprodutivo, maior incidência de câncer vaginal nas prole feminina
	Tetraciclina	Anomalias no esmalte dentário
	Andrógenos	Virilização da genitália externa em fetos 46, XX

	TERATÓGENOS	AC RELACIONADAS EM HUMANOS
Agentes biológicos	Toxoplasmose	Microcefalia, coriorretinite, deficiência intelectual, ventriculomegalia, hidrocefalia, hepatoesplenomegalia e epilepsia
	Rubéola	Anomalias cardíacas, surdez, catarata, microftalmia e outras anomalias oculares, deficiência intelectual, microcefalia, paralisia cerebral e restrição de crescimento intrauterino
	Citomegalovírus	Surdez neurosensorial, convulsões, icterícia, hepatoesplenomegalia, restrição de crescimento intrauterino e microcefalia
	Sífilis	Coriorretinite, deficiência intelectual, osteocondrite, icterícia, hepatoesplenomegalia, restrição de crescimento intrauterino, surdez, hidrocefalia e anomalias da face
	HIV	Restrição de crescimento intrauterino, microcefalia pós-natal
	ZIKV	Microcefalia e anormalidades cerebrais disruptivas, hipertonia, artrogripose, dismorfias faciais
	Condições maternas	Obesidade severa
Diabetes mellitus		Defeitos cardiovasculares, defeitos de fechamento tubo neural, defeitos do sistema nervoso central, macrosomia, defeitos esqueléticos e displasia caudal
Deficiência de ácido fólico		Defeitos de fechamento de tubo neural
Deficiência de iodo		Hipotireoidismo congênito, danos neurológicos (deficiência cognitiva e intelectual).
Hipertermia		Defeitos de fechamento do tubo neural



Geneticista Clínico

1. opinar possíveis diagnósticos
2. entender a etiologia
3. explicar aspectos genéticos e clínicos
4. indicar teste genético para probando e familiares
5. informar diagnóstico e prognóstico
6. sugerir opções terapêuticas e **preventivas**
7. discutir risco de recorrência para probando/família
8. discutir disponibilidade de diagnóstico pré-natal/pré-implantacional/ pré-concepcional
9. indicar suporte social, psicológico, educacional
10. aconselhamento genético