

# Anomalias Congênitas

RCG01002 – 2020

Victor Evangelista de Faria Ferraz

Departamento de Genética

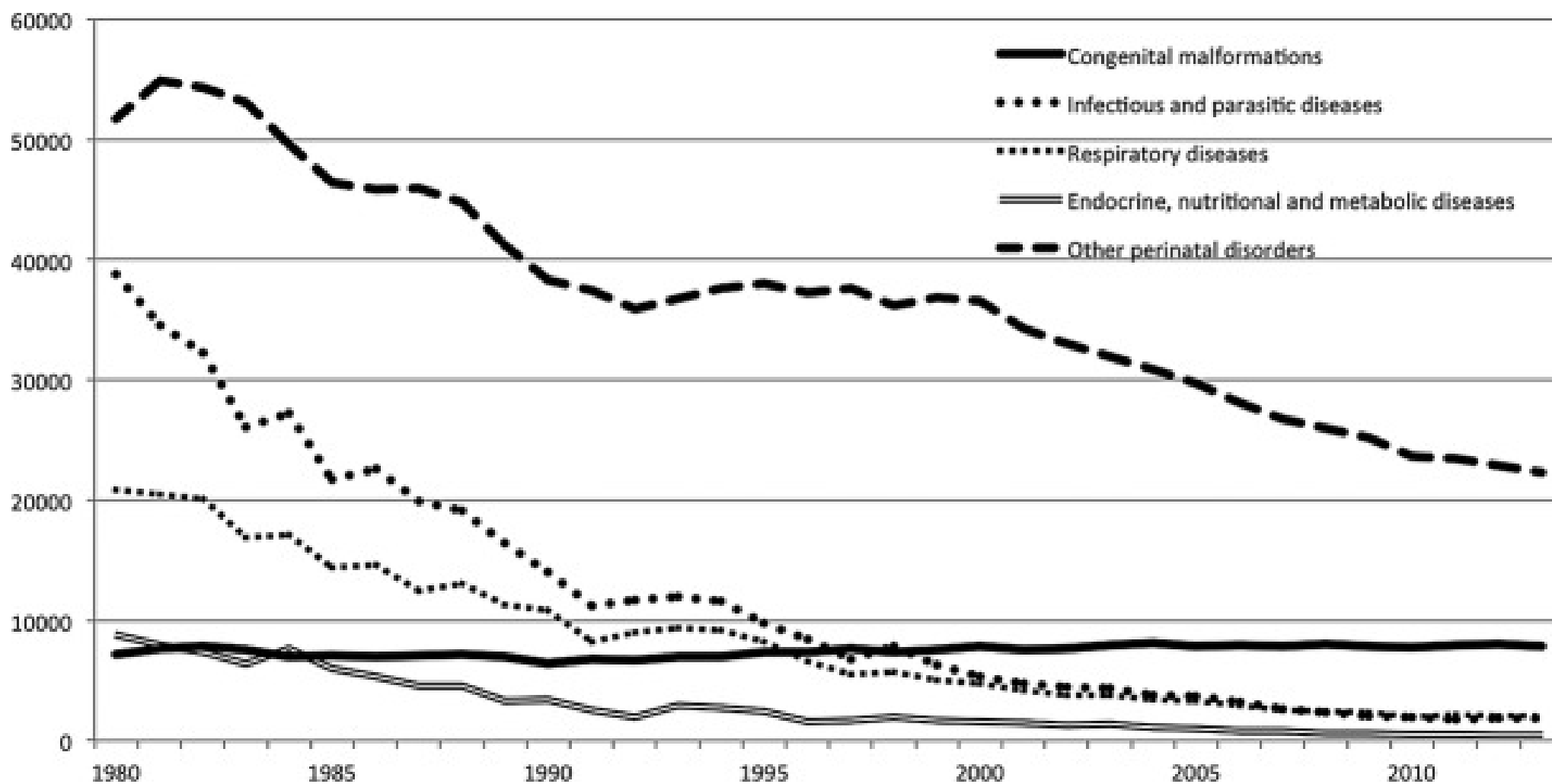
FMRP-USP

- 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

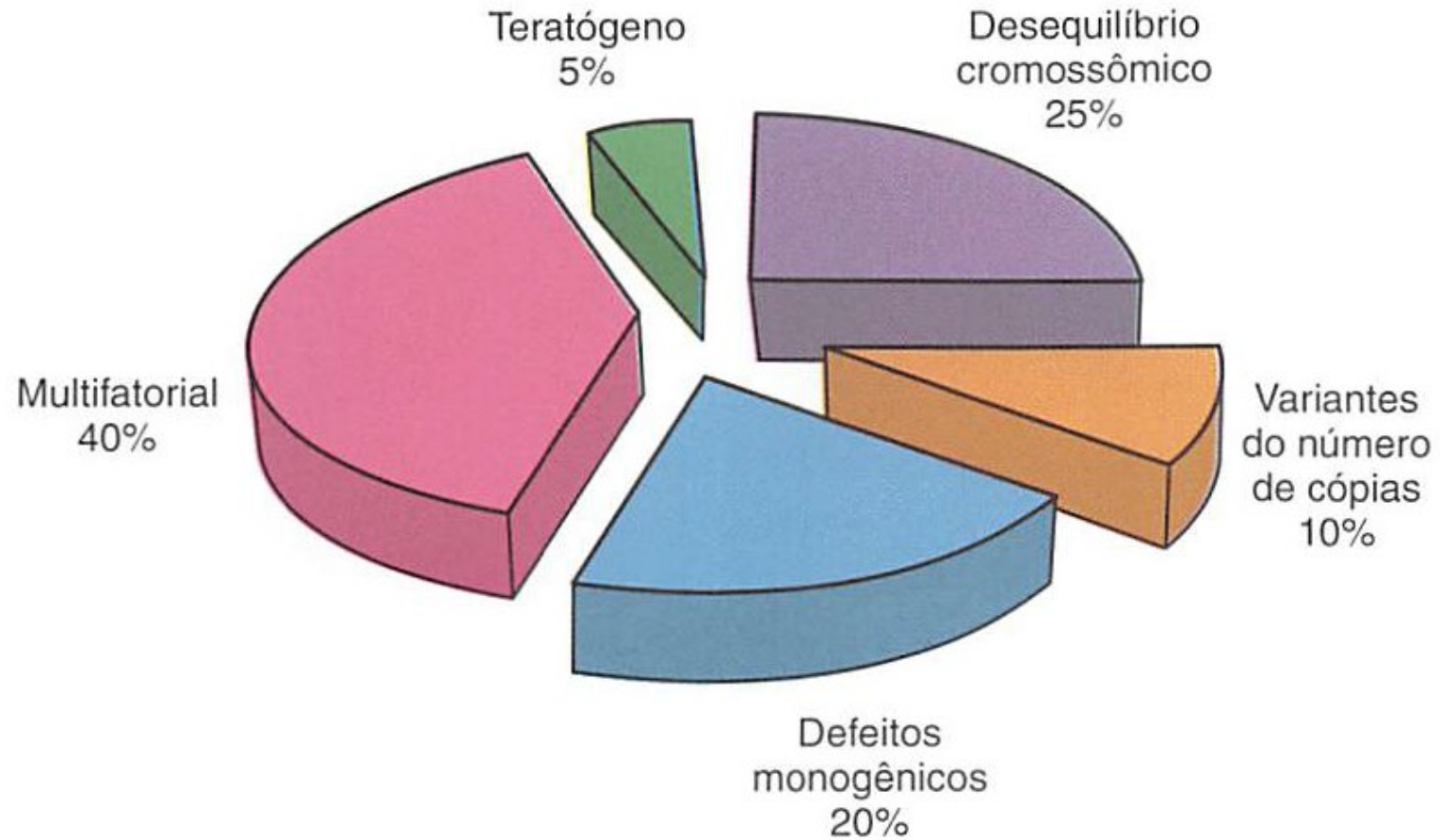
# Mortalidade abaixo de 1 ano no Brasil



# Anomalias Congênitas

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

# Causas

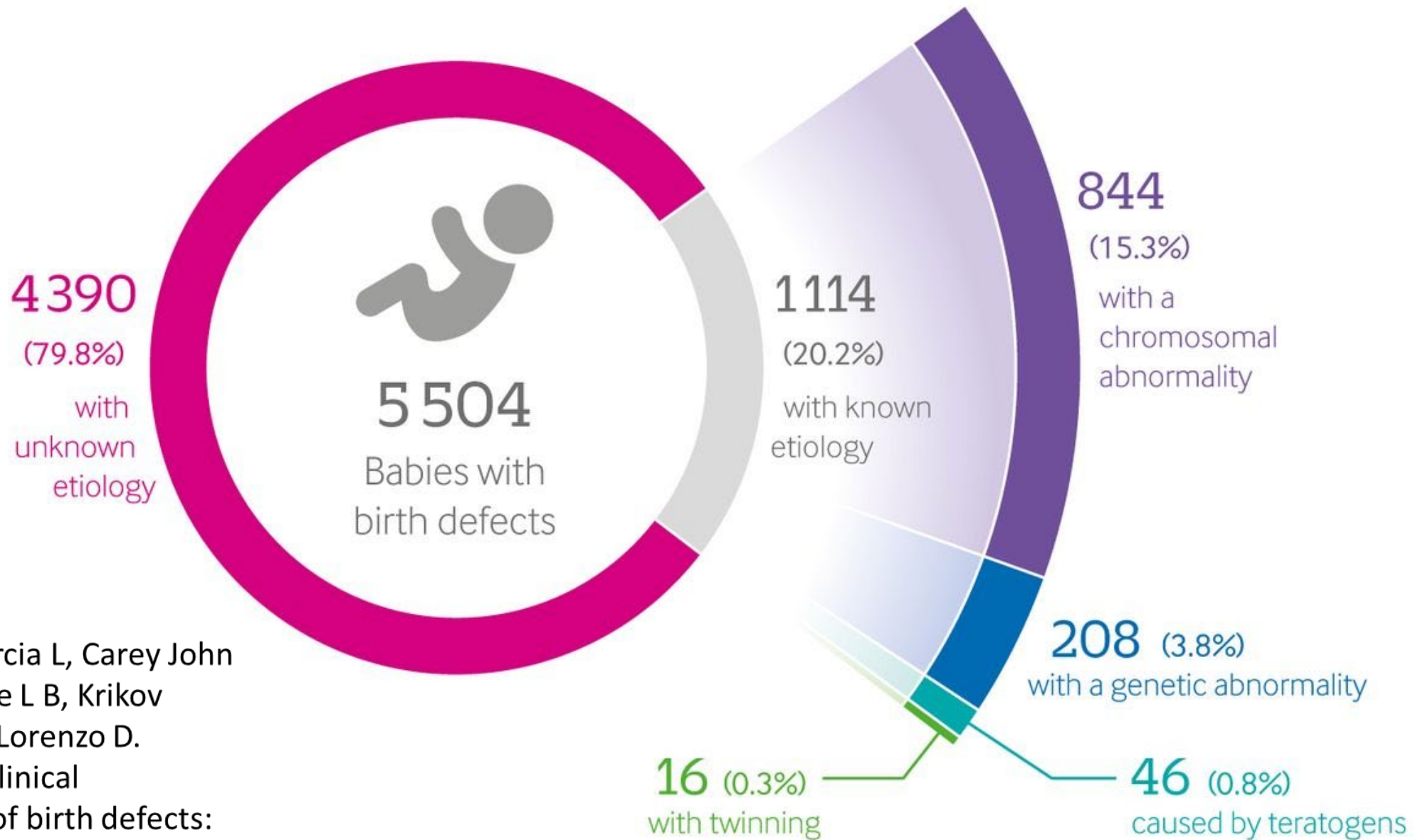


**Table 2 | Number of cases of birth defects, percentage, and prevalence (per 1000 births) stratified by morphology (isolated and non-isolated) and pregnancy outcome in Utah, 2005-09**

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

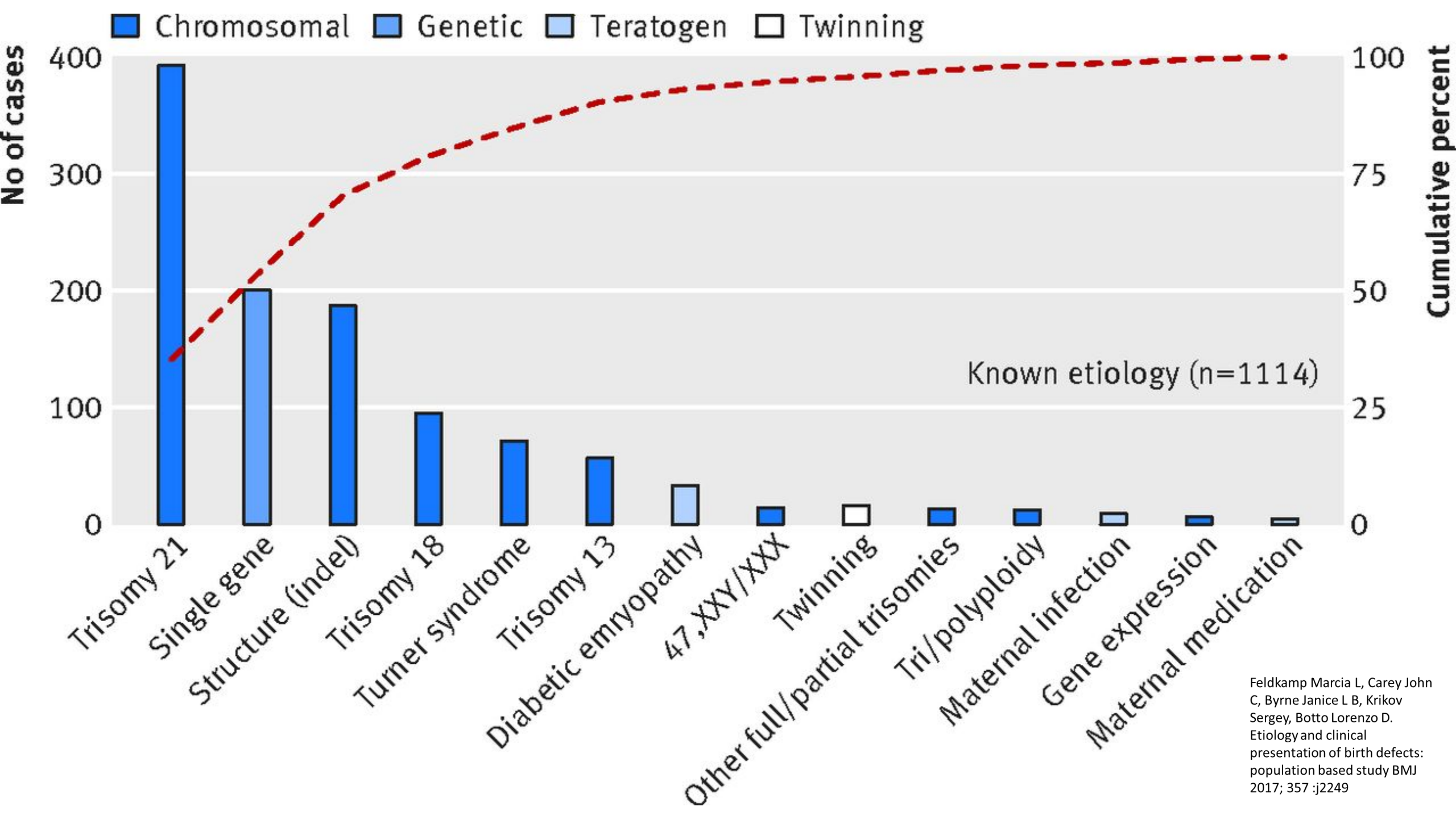
\*Non-isolated: cases with  $\geq 2$  majors, minors only, and no major or minor malformations.

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

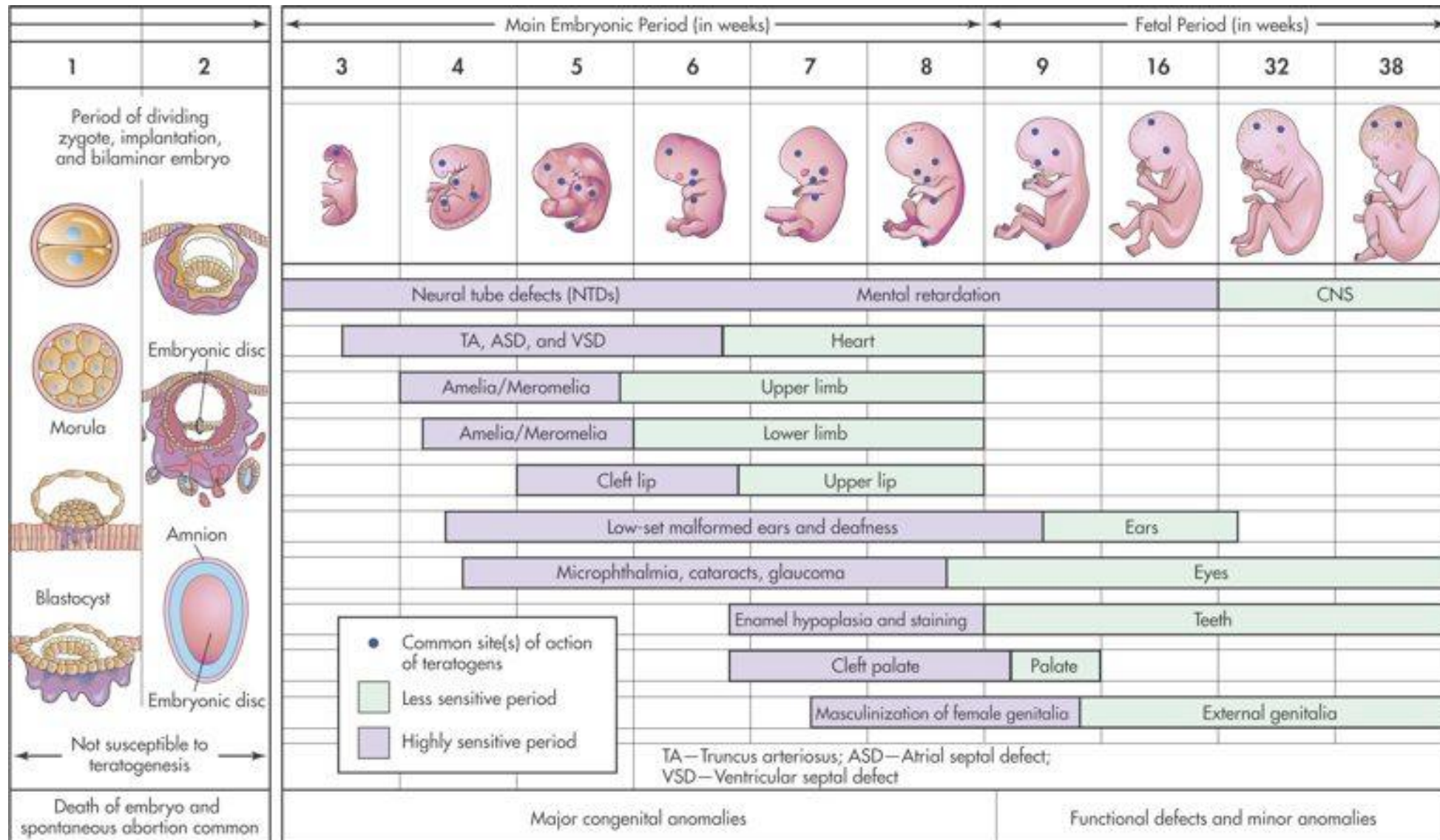
Definições de Anomalias e  
Mecanismos Patogenéticos

---

# 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

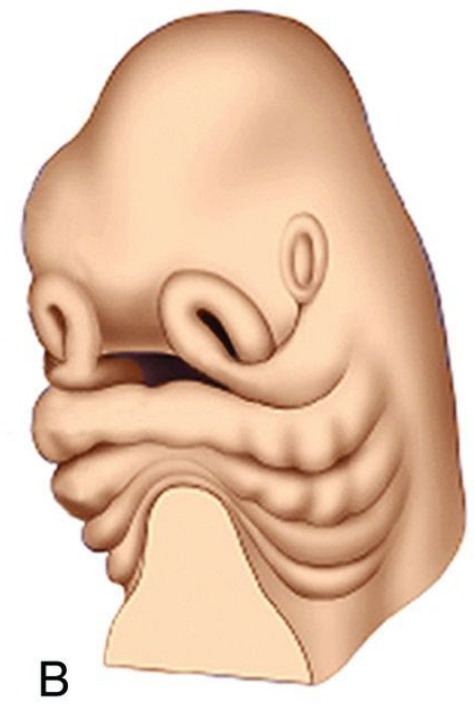
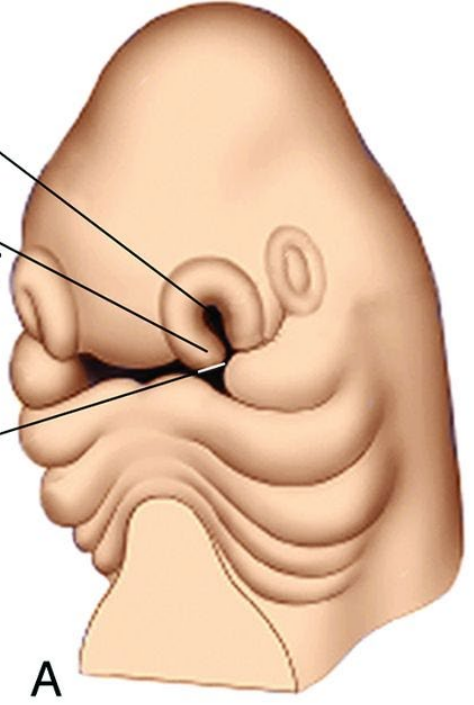


# Disostoses Cranio-Fronto-Nasais





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

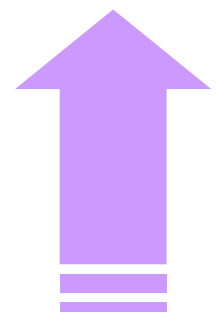
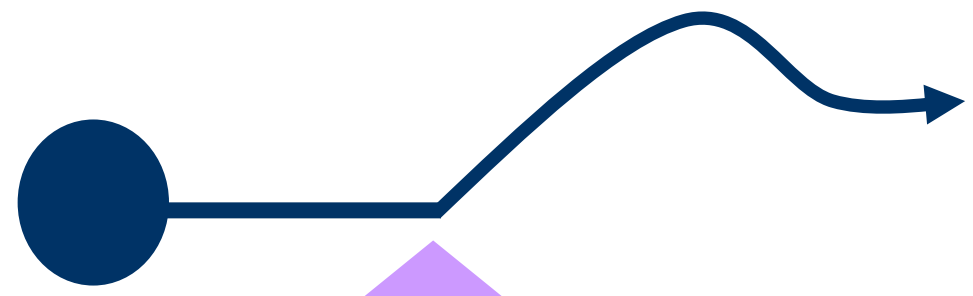






# As Anomalias: Deformidade

“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



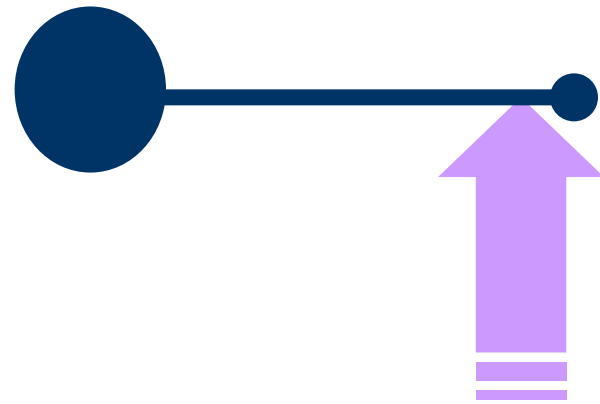






# As Anomalias: Disrupção

“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**”



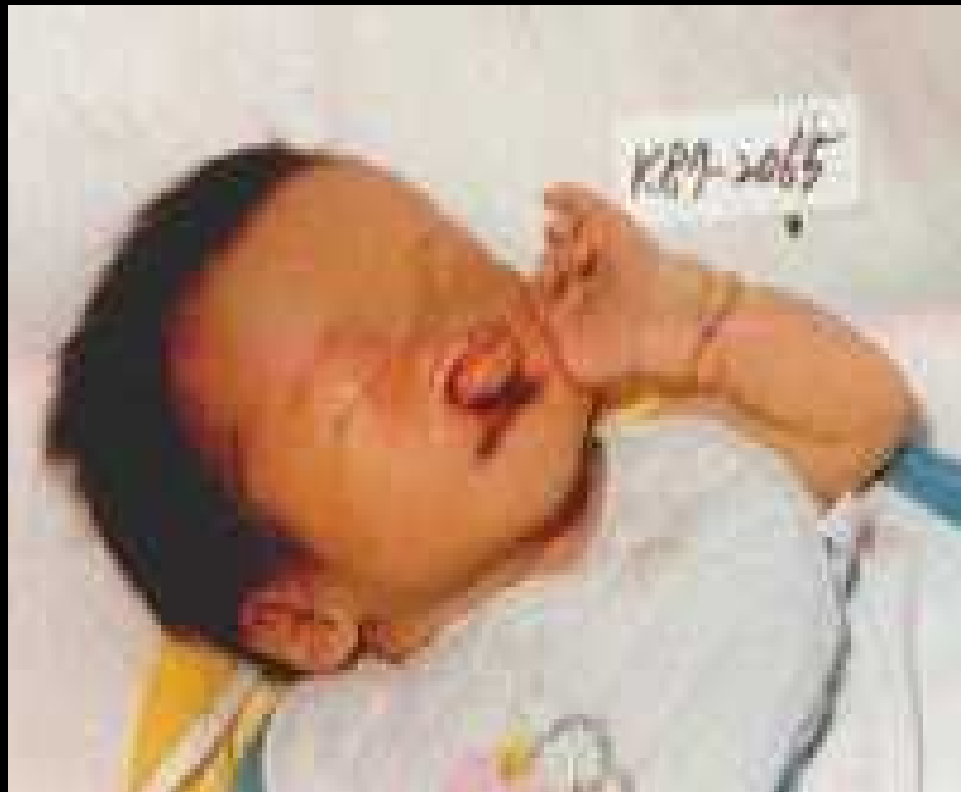
# Disrupções

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





## BRIDAS AMNIÓTICAS



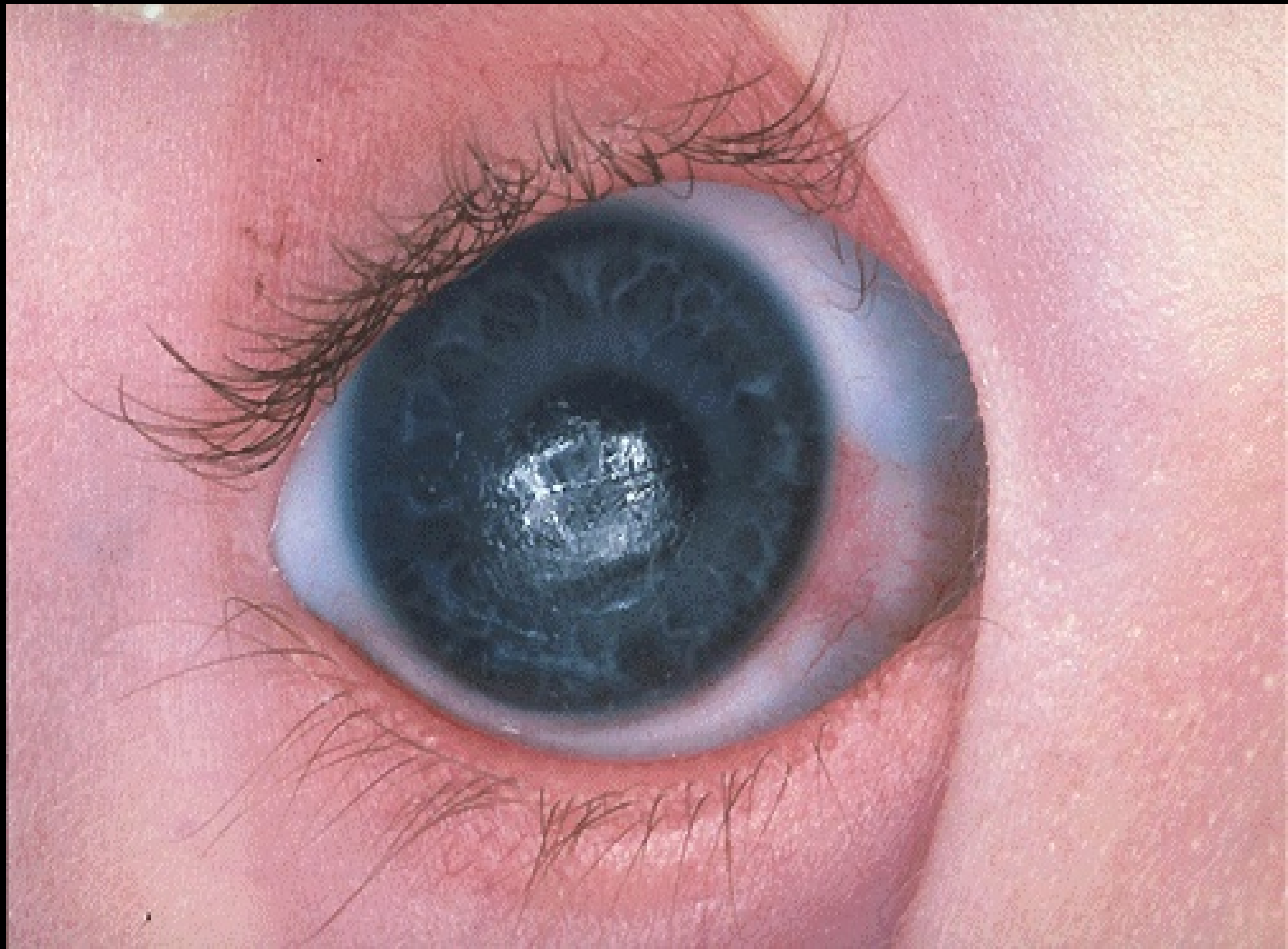


# Malformações, Deformidades e Disrupções

<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.

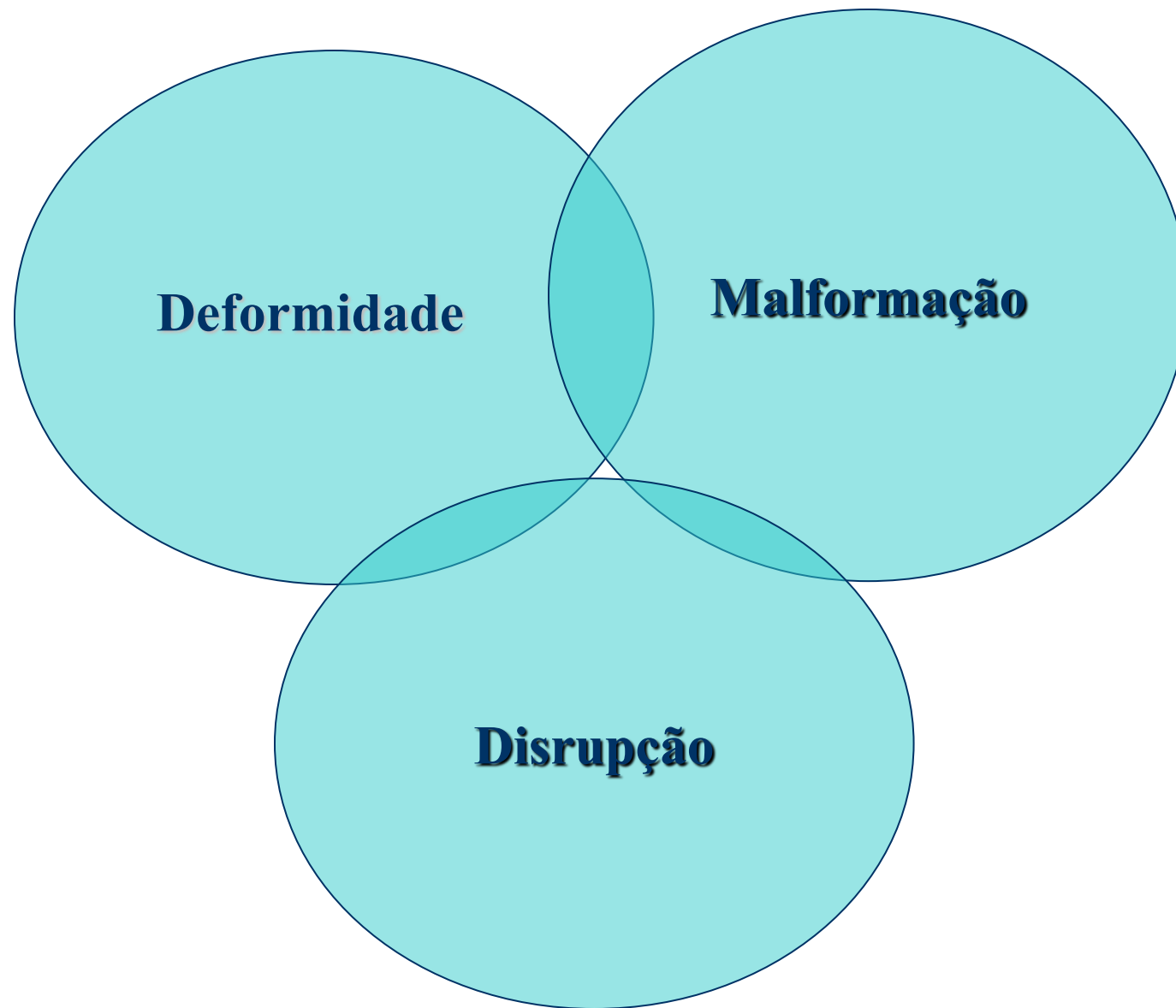






# Significado das Anomalias Menores

<b>Fato</b>	<b>Implicação</b>
90 % dos neonatos com 3 ou mais anomalias menores tem anomalias maiores	Procura de anomalias ocultas
Presentes em muitas síndromes de anomalias congênitas 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**



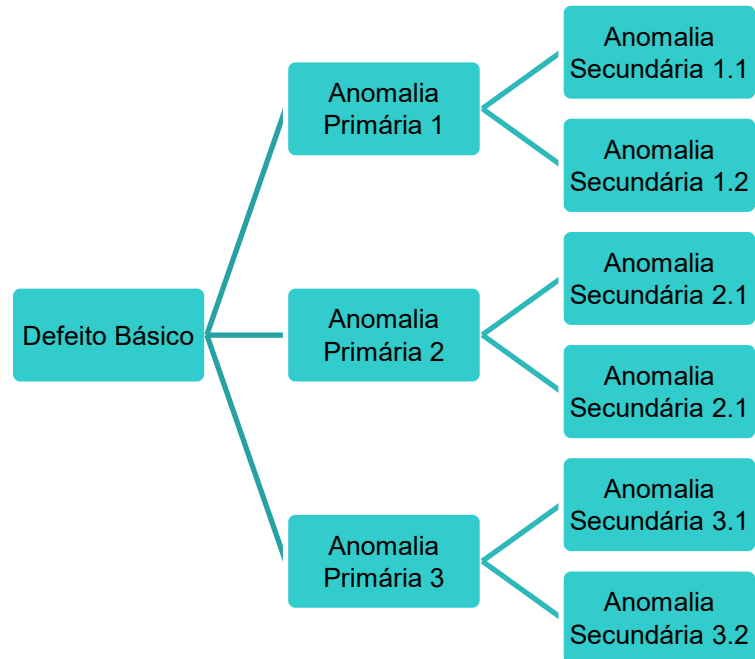
**Trissomia 13**



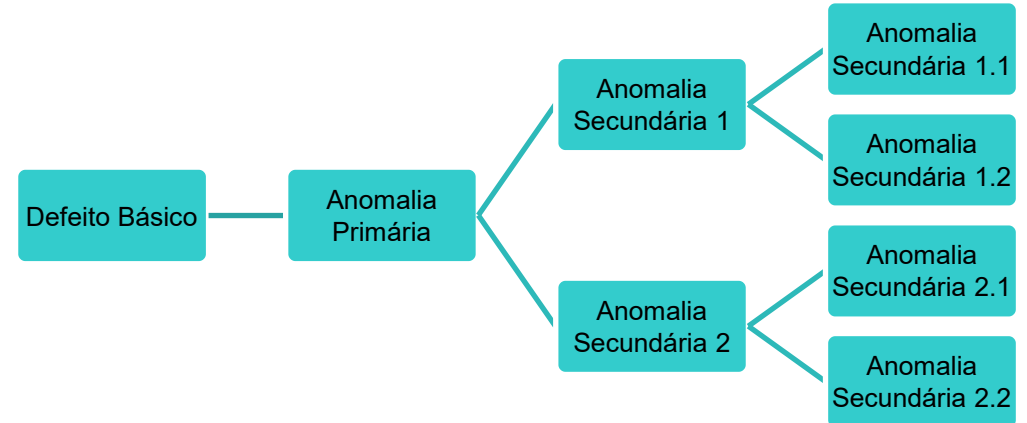
# Mecanismos Patogenéticos: Seqüência

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

# Síndrome



# Seqüência



**Micrognatia**  
**Fenda palatina**

**Face achatado**

**Agenesia**  
**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

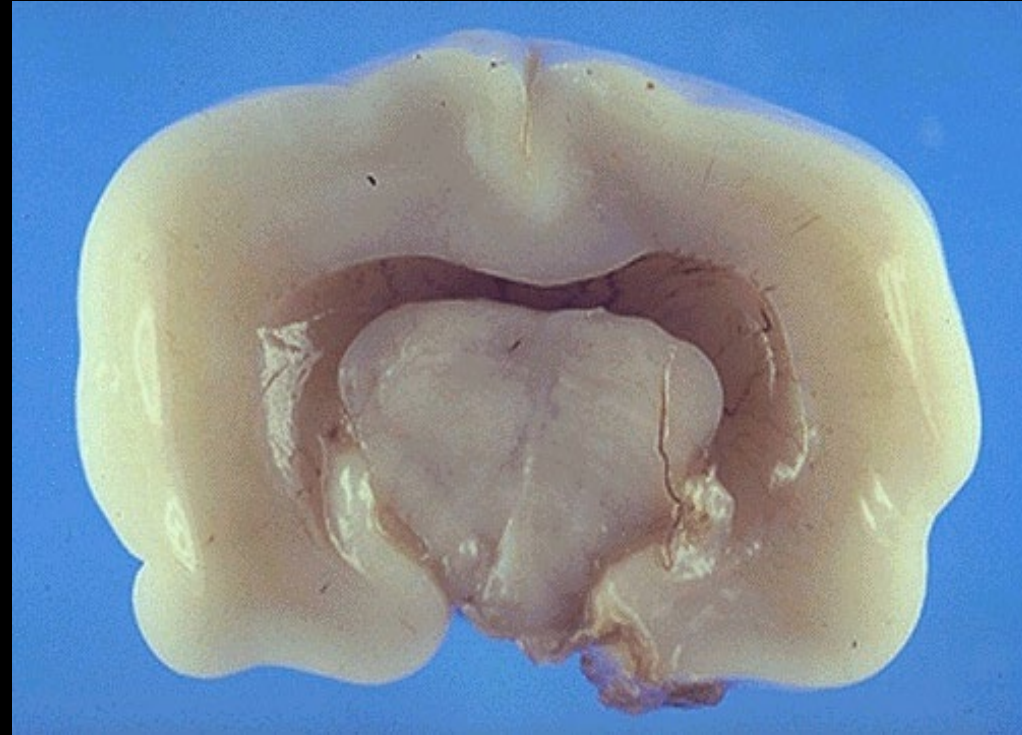
# Campos de Desenvolvimento

“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 dismorfogênica
- Reação idêntica para múltiplas causas
- Associação
  - definição estatística
  - definição biológica

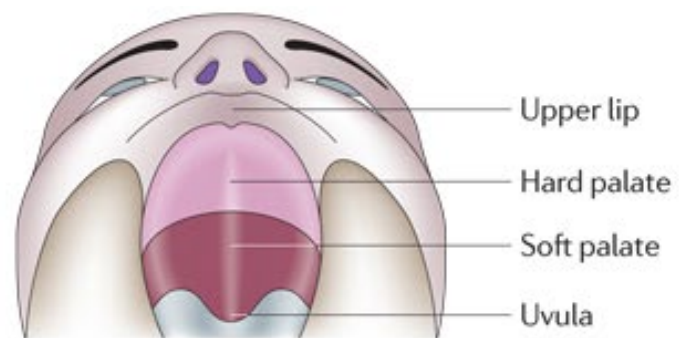
# Holoprosencephalia



1 anomalia – diferentes causas

# FENDAS LÁBIO PALATINAS

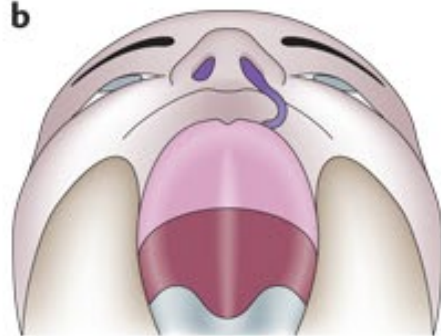
**A**



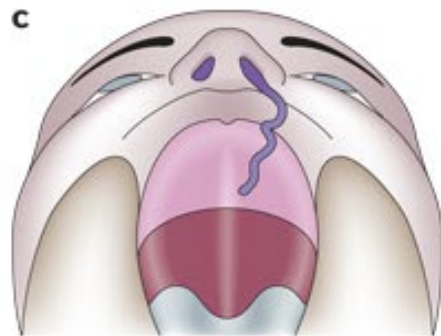
**Unilateral**  
**a**



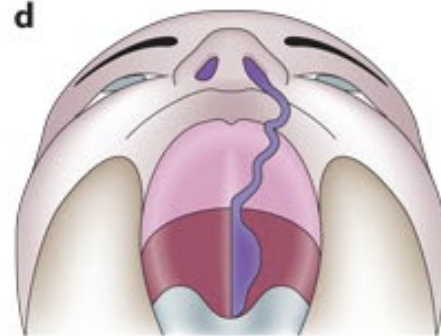
**b**



**c**



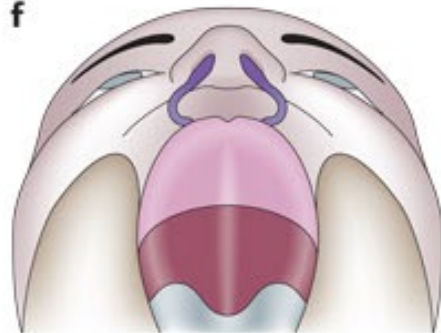
**d**



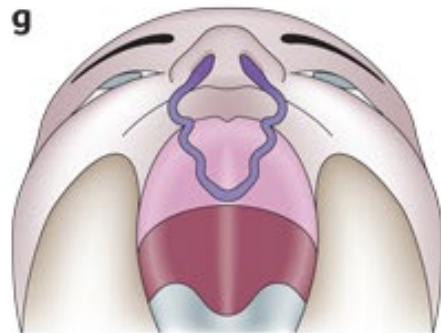
**Bilateral**  
**e**



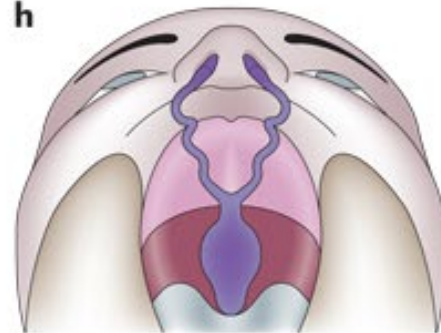
**f**



**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



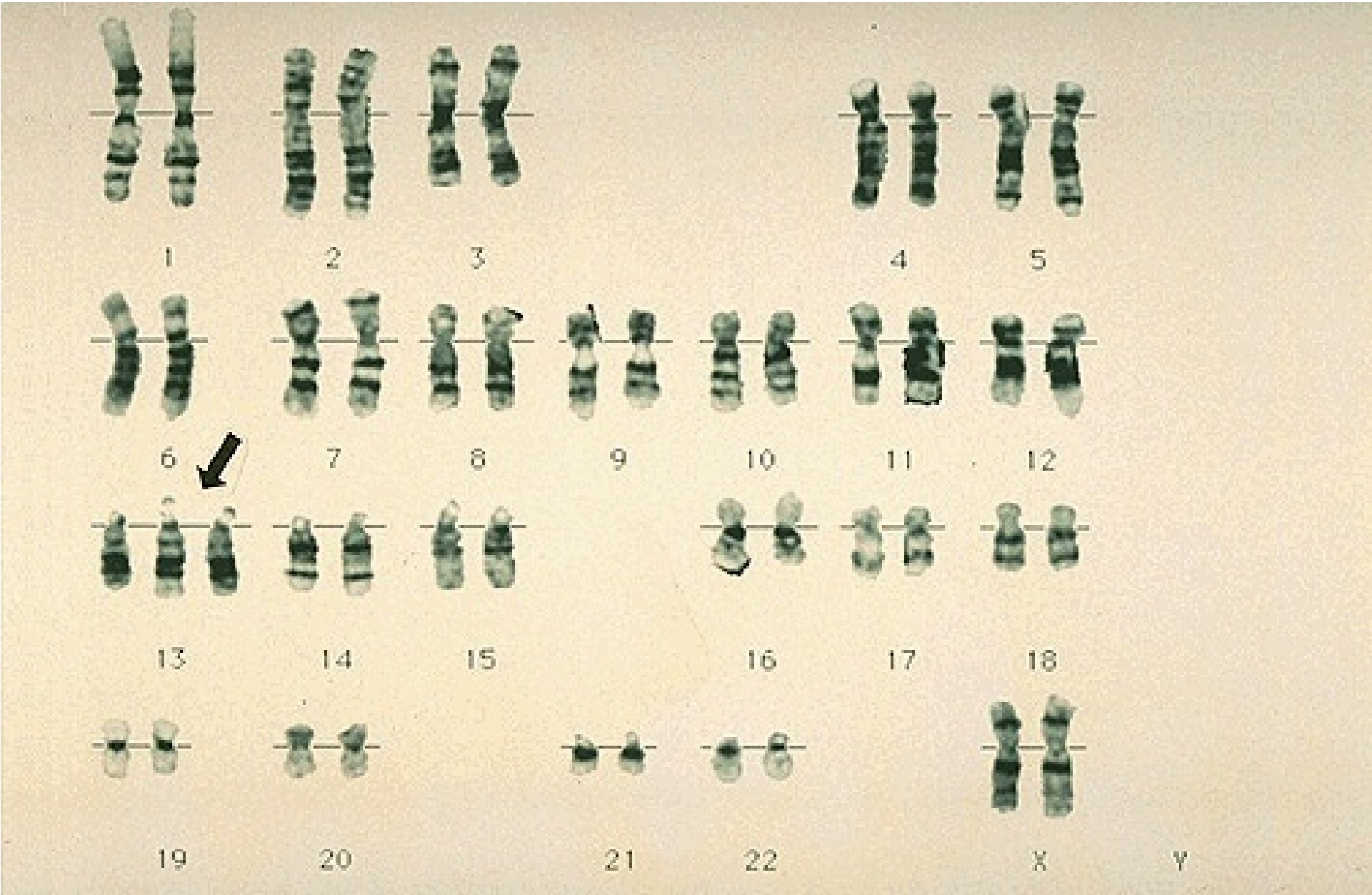
**f** CPO, soft palate only



**g** CPO, hard and soft palate















A

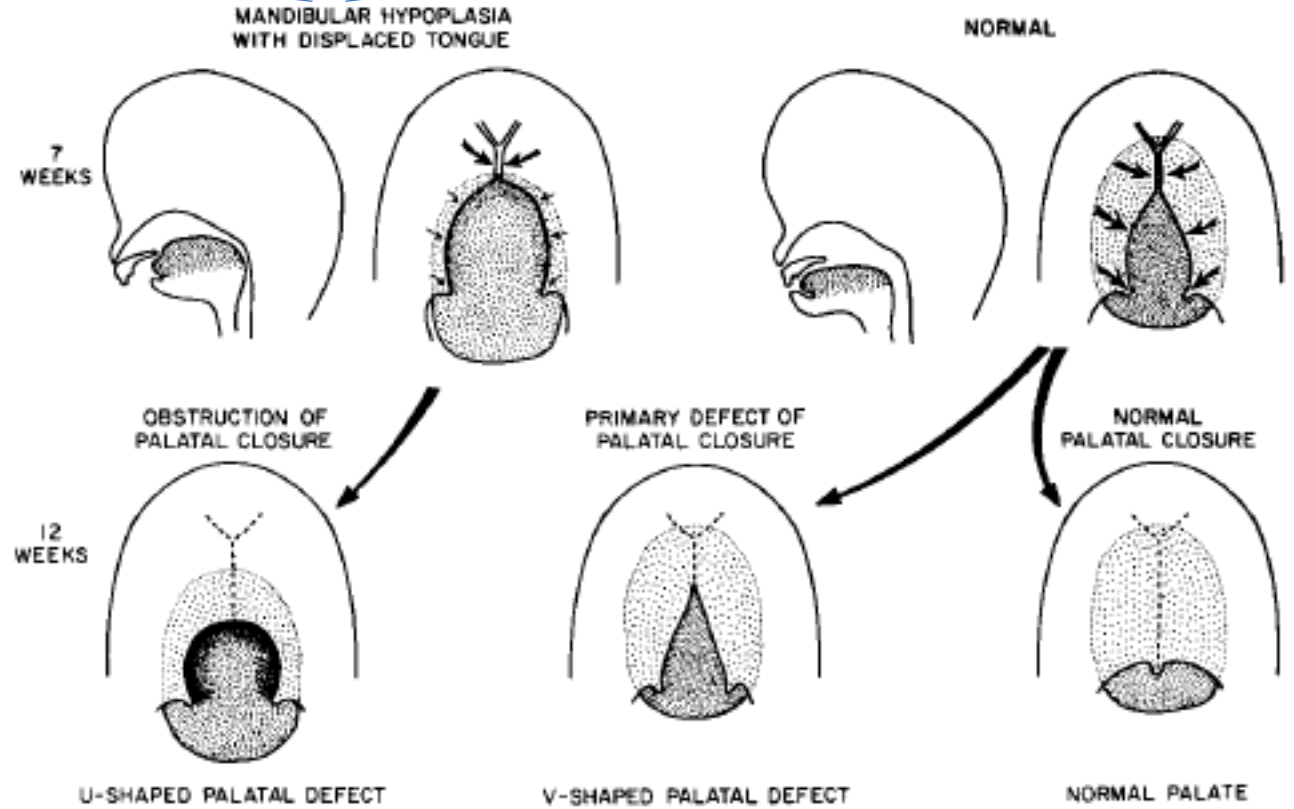


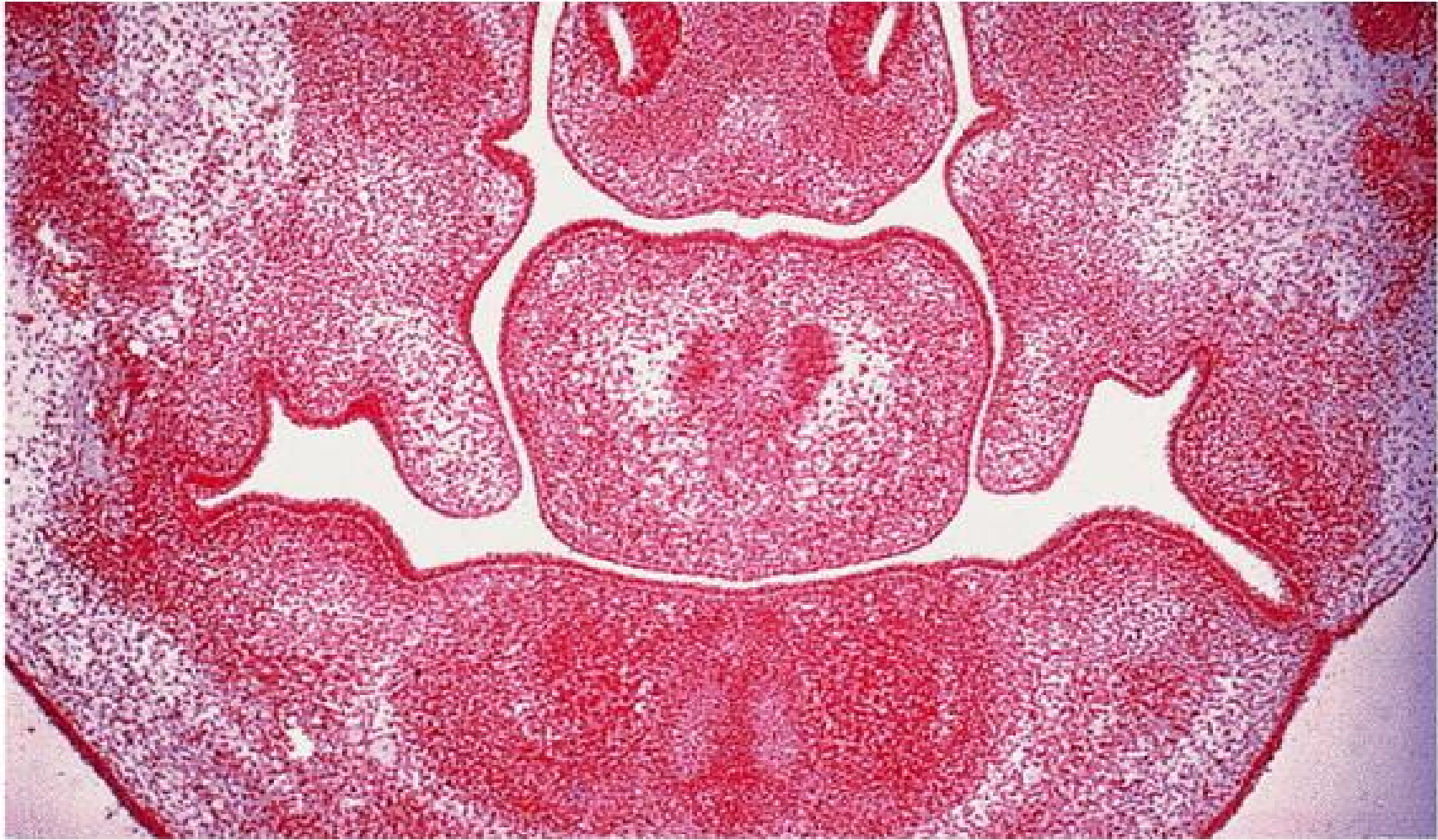
B

## SEQUENCIA DE ROBIN

Genético

Secundário (oligoamnio)





**B**



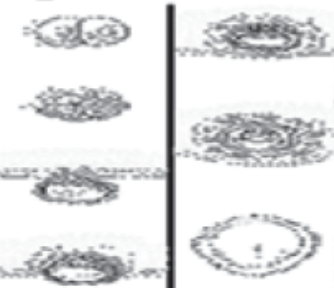

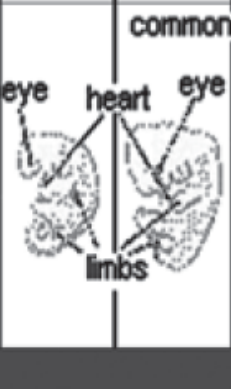









**C**





# 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"> <li>• Neural tube formation</li> <li>• NSCs proliferation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differentiation of specific brain areas</li> <li>• Neural stem cells proliferation/differentiation</li> <li>• Neuronal migration</li> <li>• Corpus callosum formation</li> </ul>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brain growing at its fastest rate</li> <li>• Massive neural cell death</li> <li>• Astroglionesis and myelin development</li> <li>• Functional neural connections (synaptogenesis)</li> <li>• Differentiation of cerebellum</li> </ul>					
Effects of alcohol		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduced NSCs proliferation</li> <li>• Neural tube defects</li> <li>• FAS dismorphia</li> <li>• Increased neural crest cell death</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormal radial glia: neuronal and astroglia deficits</li> <li>• Abnormal cell migration</li> <li>• Neural cell loss</li> <li>• Corpus callosum malformations</li> </ul>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prominent microcephaly</li> <li>• Abnormal glial development</li> <li>• Increase in natural cell death and cell necrosis</li> <li>• Alterations in neural connections (e.g. NCAM, L1)</li> <li>• Alterations in the cerebellum</li> </ul>					

■ 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)