

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**CAMILA SPENCER DO NASCIMENTO FREITAS
ÉRICA FERREIRA CARDOSO**

**TRISSOMIA PARCIAL DO 13q: RELATO DE CASO ATENDIDO NO SERVIÇO DE
CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO CAMINHAR DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA**

Belém
2011

CAMILA SPENCER DO NASCIMENTO FREITAS
ÉRICA FERREIRA CARDOSO

**TRISSOMIA PARCIAL DO 13q: RELATO DE CASO ATENDIDO NO SERVIÇO DE
CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO CAMINHAR DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Dra. Isabel Cristina Neves de
Souza

Belém
2011

**CAMILA SPENCER DO NASCIMENTO FREITAS
ÉRICA FERREIRA CARDOSO**

**TRISSOMIA PARCIAL DO 13q: RELATO DE CASO ATENDIDO NO SERVIÇO DE
CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO CAMINHAR DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

A Deus, em primeiro lugar, por ser a luz que ilumina minha vida.

Aos meus pais, pelo amor e dedicação, o que tornou possível a realização deste sonho.

À minha irmã Carol, pela amizade e as risadas, desde sempre.

À nossa orientadora, Dra. Isabel Neves, pela paciência e dedicação, sempre disposta a ajudar nos momentos de dúvida.

À minha amiga e parceira de TCC, Érica Cardoso, pelo apoio na execução deste trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, ajudaram na realização deste trabalho.

Camila Freitas.

Primeiramente a Deus, pela graça de ter me permitido concluir este trabalho.

Aos meus pais, irmãos, meu sobrinho e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

À minha prima Giselma Cardoso Souza (in memoriam) que levarei para sempre em meu coração.

À minha amiga e colega de TCC, Camila Freitas, que esteve ao meu lado nessa difícil jornada.

Érica Cardoso.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Isabel Neves pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia;

Aos funcionários do Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza;

À Patrícia da Coordenação do TCC, pela disponibilidade em ajudar;

Aos colegas de classe pela espontaneidade e alegria na troca de informações e materiais numa demonstração de amizade e solidariedade;

Às nossas famílias pela paciência em tolerar a nossa ausência;

E, finalmente, a DEUS pela oportunidade e pelo privilégio que nos foram dados em compartilhar tamanha experiência e, ao freqüentar este curso, perceber e atentar para a relevância de temas que não faziam parte, em profundidade, das nossas vidas.

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

A trissomia é o achado mais comum em casos de anomalias cromossômicas, sendo as principais representadas pelos cromossomos 21, 18 e 13. A trissomia completa do 13 é condição grave, sendo rara a sobrevivência dos pacientes após o primeiro ano de vida. Neste relato, foi descrito um tipo de trissomia incomum, a trissomia parcial do 13q, de um paciente atendido no Ambulatório de Genética do Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, apresentando as características clínicas e comorbidades deste distúrbio genético. O relato foi realizado por meio de entrevista com a responsável do paciente, exame físico e revisão de prontuário, além de obtenção de registro fotográfico. Entre as alterações clínicas destacam-se a microcefalia, microftalmia, fácies típico, deformidade torácica e de membros, alterações respiratórias, renais e neurológicas compatíveis com a literatura. Realizou acompanhamento multidisciplinar com efetivo controle dos problemas clínicos apresentados, fato relevante para a sobrevivência do paciente.

Palavras-chave: Trissomia 13; relato; microcefalia.

ABSTRACT

Trisomy is the most common finding in cases of chromosomal abnormalities, the most important represented by chromosomes 21, 18 and 13. Trisomy 13 is full of severe condition is rare survival of patients after the first year of life. In this report we described an unusual type trisomy, partial trisomy of 13q in a patient treated at the Genetics Clinic of the Department of Growth and Development, University Hospital Bettina Ferro de Souza, presenting the clinical characteristics and comorbidities of this genetic disorder. The report was conducted through interviews with the head of the patient, physical examination and chart review, and obtaining photographic record. Among the clinical stand out microcephaly, microphthalmia, typical facies, chest deformity and limb, respiratory disorders, kidney and neurological consistent with literature. Conducted multidisciplinary follow with effective control of the clinical problems presented, a fact relevant to patient survival.

Keywords: Trisomy 13, report, microcephaly.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. OBJETIVO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4. RELATO DE CASO	31
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICES	51
ANEXOS	53

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig. 1 - A seta indica cicatriz de hemangioma em couro cabeludo.

Fig. 2 - A seta indica pectus carinatum em tórax.

Fig. 3 - Observam-se cílios longos e encurvados, hipertelorismo ocular e pregas epicânticas.

Fig. 4 - Verifica-se nariz alargado e ponte nasal baixa.

Fig. 5 - Presença de deformidade em pés, com superposição do hálux sobre 2º pododáctilo, desvio lateral do ante-pé e pés planos.

Fig. 6 - Deformidade em mãos e pés

1. INTRODUÇÃO

Ao contrário do que comumente se acredita, muitas doenças genéticas estão longe de ser raras e, de fato, são uma causa significativa de doença e morte. Até mesmo condições particularmente incomuns são, em conjunto, causas relevantes de morbidez e mortalidade. Aproximadamente 3% das gestações resultam no nascimento de uma criança com doença genética significativa ou defeitos físicos limitantes, deficiência mental ou morte precoce. A natureza crônica de muitas doenças genéticas impõe uma pesada carga clínica, financeira e emocional a pacientes afetados e suas famílias, assim como a sociedade em geral (GELEHRTER, COLLINS, 1992, p. 1).

As malformações congênitas e as doenças genéticas estão incluídas entre as principais causas de mortalidade infantil nos países da América Latina. Contudo, grande parte dos governos estaduais e federais não tem dado a devida atenção, em parte porque os principais problemas de saúde responsáveis pela morbidade e mortalidade infantil possuem origem sócio-econômica e ambiental (OPS, 1984).

As doenças cromossômicas podem ser numéricas e estruturais, ou seja, podem resultar, por exemplo, da adição ou deleção de cromossomos inteiros ou partes deles. Como cada cromossomo contém dezenas de milhares de genes, as manifestações físicas de distúrbios cromossômicos são em geral bem marcantes. A maior parte dos distúrbios cromossômicos caracteriza-se por atraso do crescimento, deficiência mental e várias anormalidades somáticas. A perda ou ganho de cromossomos inteiros, que não os cromossomos sexuais, é frequentemente incompatível com a sobrevivência, e tal anormalidade, é uma das causas principais de abortos espontâneos (GELEHRTER, COLLINS, 1992, p.3).

Do ponto de vista da genética médica molecular, as doenças genéticas são a consequência final de toda a alteração do código genético. Quando esta alteração é decorrente de uma mutação que compromete segmentos relativamente grandes de um cromossomo, permitindo sua visualização através da microscopia de luz são denominadas aberrações cromossômicas. Essas aberrações quando apresentam manifestações visíveis enquadradas em critérios clínicos correspondem a síndromes cromossômicas (CARAKUSHANSKY, 2001).

Dentre as aberrações cromossômicas, as anormalidades numéricas são as mais comumente vistas na prática clínica. As trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 são as únicas aneuploidias de significância nos recém-nascidos. Porém, menos de 1% dos nascidos vivos apresentam trissomias e cerca de 20% cariótipos analisados de abortos espontâneos apresentaram esta alteração. Sabe-se que a grande maioria de todos os conceptos com trissomias morre durante o período embrionário. E que, 63% dos fetos com trissomias são de mulheres com idade acima de 35 anos (Manica et al, 2000; THOMPSON, THOMPSON, 2002).

As malformações congênitas associadas à trissomia do cromossomo 13 foram primeiramente descritas em 1960 por Patau e colaboradores. A trissomia parcial do 13q é uma anomalia cromossômica rara. Ela foi descrita como tendo uma expressão fenotípica variável. Pode ser resultado de translocações recíprocas parentais, inversões pericêntricas parentais ou duplicações *de novo* direto (THOMPSON, THOMPSON, 2002; MACHADO et al, 2010, p. 442).

1.1. OBJETIVO

- Descrever um caso de trissomia parcial do 13q atendido no Ambulatório de Genética do Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

As anomalias cromossômicas são responsáveis por uma proporção significativa das doenças genéticas, ocorrendo em aproximadamente um em cada 150 nativos. Elas são causas conhecidas, que levam tanto a deficiência mental quanto a perda gestacional. As anomalias cromossômicas são vistas em 50% dos abortos espontâneos do primeiro trimestre e 20% do segundo trimestre. Assim, elas são uma importante causa de morbidade e mortalidade (JORDE, 2004, p. 123).

A primeira anormalidade dos cromossomos foi descrita em 1959 por Lejeune, Gautier e Turpin. Esses autores estabeleceram a associação da síndrome de Down com um cariótipo contendo 47 cromossomos. Desde então, a análise cromossômica tem sido usada amplamente na avaliação de pacientes com deficiência mental associada ou não a anomalias congênitas (NEU, GARDNER, 1976, p. 20).

Acredita-se que pelo menos 15% de todas as concepções humanas reconhecidas sejam espontaneamente abortadas no primeiro trimestre, e que 50% delas sejam cromossomicamente anormais. Os tipos mais comuns de anomalias cromossômicas vistas nos abortos espontâneos são as numéricas, correspondendo a 95% dos casos (HOFFEE, 2000, p. 171).

Os abortamentos espontâneos podem ser recorrentes e sua incidência na população é estimada entre 0,3 a 1%. Entre as cromossomopatias observadas em produtos de abortamentos espontâneos, as trissomias são as mais frequentes, seguidas pela monossomia do cromossomo X e pela triploidia (RODINI *et al*, 2004, p. 38).

A explicação mais plausível, para a alta incidência de anomalias cromossômicas em abortamentos espontâneos precoces, é que a maioria das cromossomopatias resulta em desenvolvimento desordenado do concepto, incompatível com a sobrevivência intra-uterina prolongada e nascimento (RODINI *et al*, 2004, p. 38).

As cromossomopatias numéricas são divididas em dois tipos: poliploidia e aneuploidia. A poliploidia envolve a adição de um ou mais conjuntos completos (23) de cromossomos, dando origem a complementos cromossômicos triploides (69) ou tetraploides (92). Enquanto a aneuploidia envolve a perda (monossomia) ou ganho (trissomia), resultando em um complemento de 45 ou de 47 cromossomos (HOFFEE, 2000, p. 171).

A aneuploidia resulta da não disjunção, ou falha de separação normal dos cromossomos durante a divisão celular, e pode ocorrer durante meiose ou mitose. Embora as causas da não disjunção não sejam conhecidas, sabemos que o risco de não disjunção meiótica aumenta com o aumento da idade materna (GELEHRTER, COLLINS, 1992, p.137).

Para Hoffee (2000, p. 171) a trissomia é o achado mais comum nos embriões com anomalias cromossômicas, contribuindo com 50% dos casos. Já foram relatadas trissomias para todos os autossomos, incluindo o cromossomo 1. As alterações cromossômicas numéricas mais comuns em recém-nascidos são a trissomia 21 (Síndrome de Down), a trissomia 18 (Síndrome de Edwards), e por fim, a trissomia 13 (Síndrome de Patau).

2.1. Trissomia do cromossomo 21 ou Síndrome de Down

A trissomia 21 é vista em aproximadamente um a cada 800 a 1.000 nativos, fazendo dela a condição aneuplóide mais comum compatível com a sobrevivência à termo. Essa trissomia produz a síndrome de Down, um fenótipo originariamente descrito por John Langdon Down em 1866. Quase 100 anos se passaram entre a descrição feita por Down e a descoberta dessa síndrome, em 1959 (JORDE, 2004, p. 129).

A grande maioria dos pacientes terá hipotonia generalizada e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. É provável que inúmeras malformações possam se fazer presentes, isoladas ou associadas com alterações cardíacas, da tireóide, gastrointestinais, ósseas, oculares e hematológicas (VILAS BOAS, ALBERNAZ, COSTA, 2009, p. 405).

As características clínicas, desta condição, incluem retardo de crescimento, vários graus de deficiência mental, e um espectro de anomalias somáticas incluindo características faciais e cranianas que fizeram, no passado, com que tal condição tivesse a infeliz designação de mongolismo. Estas características incluem face e região occipital achatados, elevação da fenda palpebral para cima e uma prega no canto interno do olho (pregas epicânticas), bem como orelhas pequenas. Além disso, as crianças com síndrome de Down geralmente são moles, ou hipotônicas, e 40% tem doença cardíaca significativa. Há um acentuado aumento no risco de leucemia, da frequência de cataratas e de sinais de envelhecimento prematuro. O problema de saúde mais sério apresentado pela criança com síndrome de Down é a malformação congênita cardíaca (GELEHRTER, COLLINS, 1992, p. 146 a 147).

Atualmente, estima-se que aproximadamente 80% das crianças com síndrome de Down sobreviverão até os 10 anos de idade, e cerca de metade sobreviverá até os 50 anos. O diagnóstico é feito basicamente pelo fenótipo do paciente, sendo confirmado posteriormente pelo cariótipo. Aproximadamente 95% dos indivíduos com síndrome de Down apresentam trissomia simples ou livre; os demais têm a

forma de translocação (5%) ou mosaico (2 a 3%), sendo o risco de recorrência de 1% na população geral (JORDE, 2004, p. 130, VILAS BOAS, ALBERNAZ, COSTA, 2009, p. 404).

As estatísticas em torno do número exato de crianças com Síndrome de Down no Brasil são drasticamente nebulosas. Em 1996, os números giravam em torno de 110.000 indivíduos, que exigiam cuidados e atenção especializada. Todavia, segundo o censo realizado no ano 2000, pelo IBGE, cerca de 14,5% da população brasileira tem algum tipo de deficiência física ou mental, em números, isto diz respeito a 24,5 milhões de pessoas. Dentro desta porcentagem, especula-se que a estimativa de Síndrome de Down, fique em torno de 300.000 pessoas, hipótese esta, divulgada em 2009, pela Fundação Síndrome de Down. Entretanto, tudo leva a crer que os números sejam realmente superiores aos demonstrados em estatísticas de estudos passados (LIMA, 1996).

2.2. Trissomia do cromossomo 18 ou Síndrome de Edwards

A trissomia do 18, também conhecida como síndrome de Edwards, é a segunda trissomia autossômica mais comum, com uma prevalência de cerca de um por 6000 nativos. Ela é, entretanto, muito mais comum na concepção e é a causa mais frequente de anomalia cromossômica entre natimortos com malformações congênitas. Estima-se que menos de 5% das concepções com trissomia do 18 sobrevivam a termo (JORDE, 2004, p. 133).

A idade materna avançada está associada à maior incidência desta trissomia na descendência. A trissomia do 18 é causada, na grande maioria dos casos, por não-disjunção meiótica. Durante a gravidez é frequente detectar-se a placenta pequena e, por vezes, uma artéria umbilical única. Há geralmente atraso de

crescimento intra-uterino, movimentos fetais lentos e podem ser identificadas malformações. Os recém-nascidos evidenciam atraso de crescimento e hipertonia após o período neonatal. A resposta a estímulos sonoros é fraca e o choro é igualmente fraco. Podem apresentar episódios de apnéia (COELHO, 2011).

Durante a primeira semana de vida metade dos recém-nascidos morre devido à gravidade, à multiplicidade das malformações e também devido à incapacidade de se desenvolverem. A sobrevivência é rara acima do primeiro ano de idade, mas aqueles que sobrevivem, numa percentagem de 5% a 10%, correspondem a crianças com atraso mental grave e com incapacidade para andar sem apoio. A frequência desta síndrome é três vezes maior em recém-nascidos do sexo feminino, ou seja, ocorre quanto ao sexo numa proporção de 3:1 (COELHO, 2011).

Em um estudo de 20 anos, sobre a história natural de 24 pacientes com trissomia 18, observou-se que 50% dos pacientes morriam durante o período neonatal e as complicações neonatais mais frequentes foram icterícia, desconforto respiratório, apnéia, broncopneumonia, insuficiência cardíaca congestiva e septicemia; sendo a sobrevida média de 54,6 dias (CARAKUSHANSKY, 2001, p. 125).

As características fenotípicas comumente presentes nos pacientes com síndrome de Edwards são crânio dismórfico, com o diâmetro bifrontal diminuído e o occipital saliente (dolicocefálico); as fontanelas podem ser amplas e a microcefalia pode estar presente. A face é triangular com testa alta e ampla. As fendas palpebrais são estreitas, o nariz é pequeno, a boca é pequena com palato ogival e há micrognatia. As orelhas são malformadas e de implantação baixa. Pescoço curto com excesso de pêlo; esterno curto, mamilos pequenos; presença de hérnia inguinal ou umbilical, e/ou diástase dos músculos retos; pélvis estreita, limitação da abdução dos quadris. Muito característico nessa síndrome é a criança manter os punhos cerrados, o segundo dedo recobrindo o dedo médio e o quinto dedo recobrindo o

quarto; as unhas são hipoplásicas. É comum o pé torto congênito; o calcânhar se apresenta proeminente, tendo o pé o formato de mata-borrão (ou cadeira de balanço); o hálux apresenta-se encurtado e em flexão dorsal. É comum criptorquidia nos meninos e hipertrofia de clitóris com hipoplasia dos grandes lábios nas meninas. Um amplo espectro de malformações congênitas afetando cérebro, coração, rins e aparelho digestivo podem estar presentes. Entre as malformações cardíacas, quase sempre responsáveis pelos óbitos dos recém-nascidos, a comunicação interventricular e a persistência do canal arterial são as mais frequentes (KOIFFMANN, GONZALEZ, 1992).

O fenótipo da trissomia do 18, assim como o da trissomia do 21, pode advir de vários cariótipos raros além da trissomia completa. Pode haver uma translocação envolvendo todo ou a maior parte do cromossomo 18, capaz de ser original ou herdada de um genitor portador balanceado. A trissomia também pode estar presente na forma de mosaico, com uma expressão variável, mas geralmente mais leve. Ainda não se identificou a “região crítica” da trissomia do 18, mas a trissomia parcial de todo o braço longo produz o fenótipo típico da trissomia do 18 (COELHO, 2011).

De acordo com Carakushansky (2001), há um consenso na literatura quanto ao fato de que um recém-nascido com trissomia 18 deve ser considerado como um paciente com prognóstico bastante reservado, não devendo ser submetido a procedimentos invasivos. O mesmo autor também destaca que é necessário obter rapidamente o estudo cromossômico para confirmar o diagnóstico e para a decisão de condutas médicas a serem tomadas, além de se proceder ao aconselhamento genético.

2.3. Trissomia do cromossomo 13 ou Síndrome de Patau

A incidência da trissomia do 13 é de cerca de 1 em 20.000 a 25.000 nascimentos. Trata-se de uma condição clínica muito grave, e cerca de metade destas crianças morrem no primeiro mês. A incidência entre concepções reconhecidas não é conhecida. Entretanto, a trissomia do 13 contribui com 8% de todos os abortos com trissomias autossômicas, enquanto as trissomias do 21 e do 18 contribuem com apenas 5% e 3%, respectivamente (THOMPSON, THOMPSON, 2002, p. 143; HOFFEE, 2000, p. 180).

Como a maioria das outras trissomias, está associada ao aumento da idade materna, e o cromossomo extra, surge de não disjunção na meiose I materna. A cariotipagem de crianças ou fetos afetados é indicada para confirmar o diagnóstico clínico. Cerca de 20% dos casos são causadas por translocação não balanceada. O risco de recorrência é baixo. Mesmo quando o genitor de um paciente com translocação é portador da translocação, o risco empírico de que um nativo subsequente tenha a síndrome é de menos de 2% (THOMPSON, THOMPSON, 2002, p. 143).

Os defeitos da região média da face, olhos e do cérebro anterior, que ocorrem em graus variáveis como uma característica dessa síndrome parecem ser consequência de um único defeito no desenvolvimento inicial (3 semanas) do mesoderma precordial, o qual não somente é necessário para a morfogênese da região média da face, mas também exerce um papel indutor no desenvolvimento subsequente do prosencéfalo, a parte frontal do cérebro (SMITH, 1998, p. 19).

Os recém nascidos com trissomia 13 podem apresentar baixo peso ao nascimento devido ao retardo de crescimento intra-uterino. O peso médio de nascimento é de 2.600g. São característicos a dificuldade na alimentação e o atraso acentuado de crescimento e desenvolvimento, frequentemente, os recém-nascidos apresentam hipotonia, hipertonia, convulsões e crises de apnéia (CARAKUSHANSKY, 2001, p. 122).

O padrão de malformações é muito diferente e, normalmente, permite o reconhecimento clínico. Ele consiste principalmente em fendas orofaciais, microftalmia (olhos pequenos formados anormalmente) e polidactilia pós-axial. As malformações do sistema nervoso central são vistas frequentemente, assim como defeitos cardíacos e anomalias renais. Aplasia da cútis (um defeito do escalpo no occipício posterior) também pode ser vista (JORDE, 2004, p. 134).

Foram descritos mais de 180 tipos de malformações congênitas de vários sistemas. Todos os órgãos são afetados, porém os órgãos derivados do ectoderma e do mesoderma são mais frequentemente acometidos (CARAKUSHANSKY, 2001, p.122).

Cerca de 80% dos pacientes com síndrome de Patau possuem trissomia completa dos 13. A maioria dos demais pacientes possui trissomia do braço curto do cromossomo 13 devido a uma translocação (JORDE, 2004, p. 134).

O prognóstico para uma criança nascida com trissomia do 13 é muito pobre. No primeiro mês, 44% das crianças com trissomia do 13 morrem; 70% morrem dentro de 6 meses. Apenas 15 a 20% das crianças sobrevivem até o primeiro ano. A morte é geralmente atribuída a holoprosencefalia ou defeitos cardíacos congênitos. Tem havido vários relatos de sobrevivência em longo prazo de indivíduos afetados, alguns deles até a vida adulta. Esses indivíduos em geral sofrem convulsões e podem ser surdos e cegos. O desenvolvimento físico e mental é gravemente limitado, mas não parece ser tão grave quanto na trissomia do 18. Algumas crianças maiores com trissomia do 13 adquiriram a habilidade de andar sem ajuda, compreender e seguir comandos simples, e interagir com os outros (HOFFEE, 2000, p. 181).

A suspeita diagnóstica pré-natal da trissomia 13 pode ser levantada através da

ultrassonografia fetal, de dosagens bioquímicas no líquido amniótico (alfafetoproteína, gonadotrofina coriônica e estriol conjugada) e confirmada pela análise cromossômica fetal através da amniocentese, da punção das vilosidades coriônicas e da cordocentese (SUGAYAMA, 1999, p. 22).

2.4. Trissomia parcial do 13q

Um raro distúrbio cromossômico em que o braço longo (q) do cromossoma 13 é repetido, resultando em várias anormalidades neurológicas e do desenvolvimento (CHROMOSOME, 2010).

2.4.1. Características Clínicas

A trissomia parcial do 13 q é rara, sua frequência não foi bem determinada. Os poucos casos descritos na literatura médica tem reconhecido um fenótipo específico, porém, com grande variabilidade de expressão. As principais características fenotípicas são: retardo psicomotor, bossa frontal, nariz curto e grosso, filtro longo e hemangioma. Quando a trissomia deriva do segmento q22 achados consistentes são retardo mental, cílios longos e curvados para cima, orelhas pequenas, com lóbulos proeminentes e anti-hélices, hemangioma. Outras características como a microcefalia, hipotelorismo e polidactilia são comuns, mas não constante. Nos pacientes com síndrome de trissomia 13 holoprosencefalia aparece em cerca de 80% dos casos, mas disgenesia calosa, hipoplasia do hipocampo, hipoplasia olfativa, displasia cortical e da região perisilviana bilateral, hipoplasia do vermis cerebelar, displasia do núcleo denteado, também têm sido relatadas. Os casos que sobrevivem sofrem frequentemente convulsões (RIBACOBÁ et al, 2008).

Buyse (1976, p.370-71) listou os critérios maiores na caracterização da trissomia parcial 13q1, que são: retardo mental e de crescimento, depressão da ponte nasal, fissura labial/palatina, clinodactilia, persistência da hemoglobina fetal, elevação de leucócitos polimorfonucleares. Outros achados clínicos que também podem estar presentes nesta patologia são: hemangioma, microcefalia, relevo frontal, orelhas displásicas e de baixa implantação, nariz alargado, arco palatino alto, micrognatia, epicanto, pescoço curto, alterações cardíacas, hérnia inguinal, criptorquidia, convulsões, hipotonia.

O mesmo autor também enumera os critérios maiores para a classificação da trissomia parcial do 13q distal, que são: retardo psicomotor, relevo frontal, cílios longos e encurvados, nariz curto e grosso, filtro labial longo, hemangioma, orelhas com lóbulo e anti-hélice pequenos, polidactilia. Além destes achados, podem também apresentar: baixo peso ao nascer, crescimento normal, microcefalia, epicanto, inclinação anti-mongólica, anomalias em genitália externa masculina.

A trissomia parcial do segmento proximal (13pter→ q 14) é caracterizada por um padrão inespecífico, incluindo um nariz grande, lábio inferior pequeno, retrocesso mandibular, clinodactilia do quinto quirodáctilo e, usualmente, deficiência mental grave. O quadro global apresenta pequena similaridade com o da trissomia 13 completa e a sobrevida não é significativamente reduzida (JONES, 1997, p.19).

A trissomia parcial do segmento distal (13q 14→ q ter) possui um fenótipo característico associado com deficiência mental severa. A fâcies é marcada por um hemangioma capilar frontal, um nariz pequeno com a ponta arrebitada, filtro alongado, sinofris, sobrancelhas cerradas e longas, cílios encurvados e anti-hélice proeminente. Ocasionalmente foram observadas a trigonocefalia e a arrinencefalia. Cerca de um quarto dos pacientes morrem no período pós-natal precoce (JONES, 1997, p.19).

A trissomia parcial 13q distal, aproximadamente, de 13q (ql4 3qter) tem as mesmas consequências que trissomia completa do cromossomo 13 (NIKOLIS et al., 199, p. 426). Trigonocefalia e polidactilia são comumente vistos como características associadas com trissomia da parte distal do 13q (PHADKE, PATIL, 2004, p.617).

A síndrome de trissomia parcial 13q parece ter um fenótipo característico. As características são: trigonocefalia, polidactilia, anomalias renais, anomalias do sistema nervoso central e malformações da orelha (PHADKE, PATIL, 2004, p.617).

A maioria dos casos de trissomia do cromossomo 13q (> 91%) são de origem materna e, semelhante a outras trissomias autossômicas, o cromossomo extra é geralmente devido a erros na meiose I. Surpreendentemente, porém, um grande número de erros também pode ocorrer durante a meiose II materna (aproximadamente 37%), distinguindo trissomia 13 e de outros mais acrocêntricos. Como outras trissomias, a falta de recombinar é um importante contribuinte para a não-disjunção do cromossomo 13. Muitos casos resultam de translocações equilibradas dos pais, às vezes de inversões pericêntricas dos pais e raramente de duplicações *de novo* (RIBACOBÁ et al, 2008).

2.4.2. Diagnóstico

O exame físico com a descrição pormenorizada do fenótipo morfológico (exame genético-clínico), e quando necessário a documentação fotográfica, fornecem a informação mais importante para a definição diagnóstica, visto que, a maioria dos quadros dismórficos é de diagnóstico clínico (BRUNONI et al, 2007, p.3).

Suportes para o diagnóstico final e tomada de condutas: anamnese e história

familiar. Preditores importantes: consangüinidade, outros afetados na família e grau de parentesco dos afetados (BRUNONI et al, 2007, p.3).

Recém-nascido com pelo menos três malformações maiores e associadas ou não a defeitos menores caracterizam as síndromes malformativas. Nesse caso, o exame físico minucioso identificando anomalias menores associadas são de grande importância para a definição diagnóstica. A investigação baseada na história familiar, em pesquisa de outras anomalias, lançando-se mão de diagnósticos de imagem, são extremamente importantes para definir o quadro clínico. Neste grupo, o estudo cromossômico é de grande importância (6% de todas as graves malformações em recém nascidos têm causa cromossômica) e a triagem adequada para estudo cromossômico de recém-nascidos com anomalias congênitas múltiplas revela que, excetuando a síndrome de Down, em cerca de 30% dos casos detecta-se uma cromossomopatia (BRUNONI et al, 2007, p.4).

- Rastreamento pré-natal:

Há vários meios para identificar anormalidades fetais durante a gravidez, desde os métodos de rastreamento, como a ultrassonografia, dosagem de alfafetoproteína e outros marcadores, até análise de cariótipos a partir de amostras de amniocentese, cordocentese e amostras das vilosidades coriônicas (Manica et al, 2000).

Fetos com cariótipo anormal são geralmente caracterizados por múltiplas malformações. Deve ser enfatizado que não há uma única anomalia que seja patognomônica para um dado defeito cromossômico, entretanto a constelação de anormalidades externas e internas pode sugerir uma aberração cromossômica mais que outra. Um exame ultrassonográfico no primeiro trimestre pode detectar

aproximadamente 50% de todos os defeitos estruturais fetais, e 75% de todas as aneuploidias (Manica et al, 2000).

Estudos realizados nos últimos 15 anos estabeleceram que a medida da espessura da Translucência Nucal é um método de rastreio efetivo e precoce das anomalias cromossômicas. Além disso, a Translucência Nucal aumentada está associada a defeitos cardíacos e a um largo espectro de outras malformações e síndromes genéticas (NICOLAIDES et al, 2007).

- Testes específicos

- Cariótipo

Os cromossomos são analisados por coleta de um tecido vivo (normalmente o sangue), cultura de tecido pelo período de tempo adequado (normalmente 48 a 72 horas para linfócitos periféricos), adição de colcemid para produzir a interrupção da metáfase, coleta de células, disposição do sedimento celular em uma lâmina, ruptura do núcleo celular com uma solução salina hipotônica, coloração com o corante nuclear designado e fotografia dos cromossomos metafásicos “espalhados” na lâmina (JORDE et al, 2004, p.123).

Atualmente está bem estabelecido que, o cariótipo deve ser realizado de forma sistemática em todo paciente com atraso mental, associado ou não a alterações fenotípicas, sem causas óbvias, e é aconselhável que tenha um nível mínimo de bandas G de 550. Quando a análise cromossômica é realizada mediante a citogenética padrão com resolução de 400-500 bandas cromossômicas, são encontradas anomalias em 40% dos pacientes com atraso mental grave e em 10%

dos casos com atraso mental leve. Estas anomalias podem ser entre outras, trissomias, deleções, duplicações e translocações (GUITART-FELIUBADALÓ et al, 2006, p. 21-22).

- Bandejamento Cromossômico

De acordo com Jorde (2004, p. 124), o bandejamento cromossômico ajuda muito na detecção de deleções, duplicações e outras anomalias estruturais, e facilita a identificação correta de cromossomos individuais.

Várias técnicas de bandejamento cromossômico são usadas em laboratórios de citogenética. O bandejamento com quinacrina (bandejamento Q) foi o primeiro método de coloração usado para produzir padrões específicos de bandejamento. Esse método requer um microscópio de fluorescência, e não é mais tão amplamente usado quanto o bandejamento Giemsa (bandejamento G) (JORDE et al, 2004, p.125). Segundo o mesmo autor, para produzir as bandas G, o corante Giemsa é aplicado após as proteínas cromossômicas serem parcialmente digeridas por tripsina.

A técnica atualmente mais usada, o bandejamento Giemsa ou bandejamento G, envolve um tratamento brando, com tripsina, das preparações cromossômicas. Isto resulta num padrão de bandas claras e escuras que é único para cada cromossomo humano e permite a definição inequívoca de cada cromossomo (GELLEHRTER; COLLINS, 1992, p.136).

- Hibridização in situ com Fluorescência (FISH)

De acordo com Jorde et al (2004), na técnica amplamente usada de hibridização in situ com fluorescência (FISH), um segmento de DNA marcado específico para um cromossomo é exposto a cromossomos em metáfase, prófase ou interfase desnaturados.

A técnica FISH foi estendida usando-se múltiplas sondas, cada uma marcada com uma cor diferente, de modo que várias anomalias numéricas podem ser testadas simultaneamente na mesma célula (JORDE et al, 2004, p. 127).

A técnica FISH aplicada diretamente em cromossomos interfásicos pode diminuir o tempo necessário para identificação de aneuploidias, embora esse método tenha algumas limitações, como a ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos. As decisões clínicas podem ser tomadas com base na concordância do FISH e de anormalidades na ultrassonografia (Manica et al, 2000).

- Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Através da PCR, é possível a identificação direta da mutação. Esta técnica é rápida e sensível, tanto para detecção de trissomia do 13, como a do 18 e 21, particularmente quando o número de células obtidas para o diagnóstico pré-natal é limitado ou quando a cultura de célula falha (Manica et al, 2000).

2.4.3. Tratamento

A avaliação genética não é isolada. Com o diagnóstico etiológico definido, ou não, o paciente necessita frequentemente de um acompanhamento por equipe

multidisciplinar constituída por pediatra, neurologista, endocrinologista, cardiologista, ortopedista, psicólogo, fisioterapeuta e fonoaudiólogo. Esta equipe pode oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes e seus familiares (KIM, 2005).

A confirmação diagnóstica de uma doença hereditária normalmente causa profundo impacto na família, a qual deve receber encaminhamento e acompanhamento clínico de uma equipe treinada (SIQUEIRA, 2001, p.5).

Os recém-nascidos com trissomia 13 necessitam de assistência médica desde o momento do seu nascimento. Dado que as anomalias cardíacas representam a causa principal de morte nesta doença, se colocam um problema ético de se a sua recuperação cirúrgica será viável devido ao péssimo prognóstico do quadro clínico tanto desde o ponto de vista físico como intelectual. Para esta doença não existe tratamento generalizado nem viável. Porém, pode-se recorrer em intervenções cirúrgicas para melhorar algumas anomalias (DOENÇAS, 2011).

Em função da complexidade que envolve o cuidado integral à saúde do indivíduo, o trabalho em equipe interdisciplinar, comprometendo profissionais da área da saúde, é fundamental para a eficácia no tratamento (MELO et al, 2004,p.11).

- Aconselhamento genético:

Quando estabelecido o diagnóstico, é possível realizar o aconselhamento genético, informar o risco de recorrência ao casal para a futura prole e a possibilidade de diagnóstico pré-natal. Nas trissomias livres o risco de recorrência é, em geral, menor que 1 %, mas nos casos mais raros, em que se detecta uma translocação, o risco de recorrência é maior, especialmente quando um dos pais é

portador de translocação. (KIM, 2005).

Necessidade de avaliar o cariótipo dos progenitores para saber a probabilidade de chances de ocorrer um afetado. No caso de uma gravidez com ocorrência da síndrome, é necessário acompanhamento com amniocentese nas gestações subsequentes (DOENÇAS, 2011).

O nascimento de uma criança com alguma anormalidade cromossômica, resultando em sérios problemas físicos e mentais, é um momento devastador e marcante para a família. Dessa forma, é importante que a identificação da etiologia seja feita para que, através dela, o manejo mais adequado possa ser estabelecido pela equipe médica. Além disso, essa identificação é importante para o esclarecimento à família, tanto no que se refere ao prognóstico deste bebê, quanto ao risco de recorrência da anormalidade em gestações futuras (Manica et al, 2000).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza que tem por objetivo atender crianças de até 12 anos com problemas de crescimento e desenvolvimento e executar atividades de ensino, pesquisa e extensão. Possui três setores: clínico, psicossocial e reabilitação. O setor clínico possui seis ambulatórios: Desenvolvimento Infantil, Autismo, Aprendizagem, Genética, Neuropediatria e Neurogenética. Possui equipe multidisciplinar composta por professores de medicina e psicologia, médicos de várias especialidades, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, pedagogo, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos.

O anteprojeto deste trabalho foi previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, com parecer favorável sob protocolo nº030/11 (Anexo A).

Trata-se de um estudo individual, observacional, descritivo, através do relato de caso de um paciente com trissomia parcial do 13q atendido no Ambulatório de Genética do Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza da cidade de Belém (PA).

Os dados foram colhidos a partir de entrevista com a responsável legal do paciente, análise de prontuário e exame físico do paciente, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido do responsável (Apêndice A).

Todos os dados obtidos obedeceram às normas que regem a pesquisa com

seres humanos. O registro fotográfico foi autorizado após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável do paciente (Apêndice A).

As informações coletadas foram digitadas e codificadas no programa Microsoft Office Word versão 2007.

4. RELATO DE CASO

4.1. Identificação

A. S. F., masculino, 15 anos, nascido em 07/10/1995, branco, natural do Pará, residindo em Belém - PA.

4.2. Queixa principal

Atraso no desenvolvimento e deficiência visual

4.3. H.D.A.

O menor apresenta atraso no desenvolvimento desde o nascimento, foi acompanhado desde os primeiros meses de vida na unidade de referência materno-infantil e adolescente até os seis anos de idade por equipe multidisciplinar. Além disso, tem alterações faciais, com deficiência visual significativa. Funções de eliminação presentes, mas sem controle de esfínteres.

4.4. Antecedentes Familiares

Não há consanguinidade entre os pais e nem casos semelhantes na família. Sem relato de casos de síndromes genéticas, anomalias congênitas ou deficiência

mental, visual e auditiva.

4.5. Antecedentes Gestacionais e Neonatais

A mãe refere que teve seis gestações, sendo o paciente fruto da quinta gestação, durante a qual estava com 36 anos de idade. A sexta gravidez resultou em abortamento espontâneo de causa desconhecida, com aproximadamente seis semanas.

O pré-natal foi incompleto, com menos de seis consultas médicas, não sendo realizada ultrassonografia em nenhum momento da gravidez. Relata ter feito apenas exames laboratoriais, como hemograma e urina de rotina. Nega intercorrências durante a gestação, como: hemorragia ou infecção, sendo que os movimentos fetais eram ativos. Refere que o parto foi por via vaginal, com o concepto nascido a termo, chorou ao nascer, pesou 3500g, não necessitou de manobras de reanimação e nem de internação em berçário ou UTI.

Ao nascimento não abria os olhos, não possuía cílios superiores e inferiores, sendo que a mãe procurou atendimento médico, o qual prescreveu medicação tópica para os olhos, e após uso, houve melhora do quadro. Além disso, apresentou ao nascimento no couro cabeludo, em região parietal, hemangioma de aproximadamente 1 cm.

4.6. Antecedentes Pessoais

4.6.1. Antecedentes Mórbidos Pessoais

Apresenta perfuração do tímpano em consequência de otites de repetição e amaurose em olho direito congênito.

Em 2002, a mãe relata que o menor começou a apresentar episódios convulsivos, do tipo tônico-clônica generalizada, com frequência aproximadamente mensal, em tratamento, desde então com o uso de carbamazepina.

Infecção de trato urinário (ITU) de repetição, que culminou, em 2004, com a realização de nefrectomia do rim direito. Em 2007, foi submetido à cirurgia devido presença de criptorquidia associada à hérnia inguinal bilateralmente.

Paciente já foi internado várias vezes por pneumonia, furúnculo de repetição em glúteo, infecção urinária (ITU) de repetição e para realização das cirurgias descritas acima.

4.6.2. Desenvolvimento

O paciente evoluiu com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), andou aos quatro anos de idade após sessões de fisioterapia, não segura objetos, tem dificuldade de mastigação e deglutição e sem controle dos esfíncteres. Percepção visual prejudicada devido amaurose em olho direito e mantém os olhos cerrados há cerca de 1 ano. Além disso, apresenta deficiência mental grave, não fala (apenas emite sons incompreensíveis), realiza movimentos estereotipados e tem diagnóstico tem autismo secundário. Não tem bom relacionamento com outras pessoas, à exceção de familiares. Nunca frequentou escola regular. Nas atividades da vida diária (AVDS) o menor é totalmente dependente.

4.6.3. Alimentação

Paciente apresenta restrições quanto à alimentação, fazendo ingestão apenas de alimentos em consistência pastosa.

4.7. Condições de Moradia

Mora em casa de alvenaria, com 6 cômodos, localizada em área urbana, rua asfaltada, coabita com 4 pessoas. Banheiro dentro de casa, com fossa séptica. Água em rede encanada, coleta de lixo regular. Renda familiar de 2 salários mínimos.

4.8. Exame físico geral

- Dados Antropométricos: Peso: 24,700 kg; Altura: 1,35m; IMC: 13,52 (desnutrição); perímetro cefálico: 49,5cm;
- Pele normohidratada, com elasticidade normal, brilho e oleosidade normais, com presença de lesões hipocrômicas e descamativas em face;
- Microcefalia
- Presença de cicatriz de hemangioma em região parietal;
- Fácies sindrômica;
- Olhos cerrados, hipertelorismo ocular, pregas epicânticas, cílios alongados e curvados;

- Nariz alargado, ponte nasal baixa;
- Orelhas de baixa implantação, com rotação posterior;
- Implantação dentária anômala;
- Pescoço de tamanho normal;
- Não foram palpados linfonodos em regiões cervical, submandibular, pré-auricular, supraclavicular e inguinal;
- Tecido celular subcutâneo diminuído globalmente;

4.9. Exame físico do tórax

Tórax abaulado (pectus carinatum), amplitude respiratória presente e simétrica, tipo respiratório tóraco-abdominal, frequência respiratória de 18 incursões por minuto, eupnéico, murmúrio vesicular presente bilateralmente. Presença de cifose torácica.

4.10. Exame físico do precórdio

Bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em 2 tempos. Frequência cardíaca de 85 batimentos por minuto.

4.10. Exame físico do abdome

Abdome plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda. Ausência de visceromegalias. Ruídos hidroaéreos presentes e normais. Presença de cicatriz

cirúrgica em região lombar direita.

4.12. Exame físico da genitália

Adequada ao sexo, classificada como Tanner G1/P1. Presença de cicatriz cirúrgica em região hipogástrica.

4.13. Exame dos membros

Presença de desvio medial de mãos, desvio lateral de ante-pés, superposição do hálux sobre o segundo pododáctilo, pés planos e hipotrofia muscular de membros inferiores. Presença de marcha disbásica.



Fig. 1- A seta indica cicatriz de hemangioma em cour



Fig. 2- A seta indica pectus carinatum em tórax.



Fig. 3- Observam-se cílios longos e encurvados, hipertelorismo oc



Fig. 4- Verifica-se nariz alargado e ponte nasal baixa.



Fig. 5- Presença de deformidade em pés, com superposição do hálux sobre 2º pododáctilo, desvio lateral do ante-pé e pés planos.



Fig. 6- Deformidade em mãos e pés.

4.14. Resultado de exames

Tomografia Computadorizada de Crânio: evidenciou tronco cerebral normal; mega cisterna magna, sistema ventricular de forma e dimensões normais, os coeficientes de atenuação do parênquima cerebral não apresentam anormalidades, ausência de áreas de captação anômala do meio de contraste, sulcos cerebrais preservados; aumento da quantidade de líquido hipodenso posterior aos hemisférios cerebrais.

Tomografia Computadorizada de Órbitas: revelou seios frontais assimétricos, de transparência normal e contornos regulares. Imagem hiperdensa relacionada à calcificação na projeção do cristalino bilateral. Espessamento no interior do globo ocular esquerdo (câmara posterior) e diminuição de globo ocular.

Ultrassonografia de olhos: mostrou presença de microftalmia, principalmente à direita.

Eletrocardiograma e ecocardiograma de padrão normal.

Cariótipo: 47, XY + 13q1.

Cariótipos dos pais sem alterações.

5. DISCUSSÃO

Na análise dos dados de identificação do paciente observou-se que a mãe do menor engravidou do mesmo aos 36 anos de idade. A literatura revela o aumento do risco de distúrbios genéticos em crianças nascidas de pais com idade avançada, entre os quais as aberrações cromossômicas do tipo numéricas estão mais relacionadas com idade materna avançada (ANDRADE et al, 2004). Outros autores, como Moore e Persaud (2004), descrevem que o aumento da frequência de uma doença entre os filhos de mulheres com idade avançada é um forte indício para a existência de um potencial genético na origem da doença, visto que estudos moleculares confirmam que erros na meiose tornam-se comuns com o aumento da idade materna.

Andrade et al (2004, p. 698) também cita que a gestação em mulheres com 35 anos ou mais está associada a risco aumentado para complicações materno-fetais e do recém-nascido (anormalidades cromossômicas e abortamentos espontâneos, mecônio intraparto, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal (RCF), macrossomia, sofrimento fetal, internação em UTI e óbito neonatal).

Em relação ao abortamento referido pela mãe do paciente, é provável a participação de anomalia genética como etiologia, como já citada em diversos trabalhos que indicam que as trissomias mais frequentes em restos ovulares de abortamento são as dos cromossomos 16, 22, 13 e 21 (KALOUSEK (1987); CALVACANTI et al (1988); KAJII (1980).

Em estudo de Moraes et al (2005, p.559), sobre abortamento espontâneo, 65,2% das alterações cromossômicas encontradas eram do tipo trissomia, seguida por 17,9% de triploidia, 9,4% de tetraploidia e 9,5% de outros tipos. Este autor

também destaca que 50% dos abortos no primeiro trimestre de gravidez têm causa genética.

Ao exame, verificou-se que o paciente apresenta microcefalia, característica sempre descrita na literatura, ocorrendo tanto em trissomias do 13 totais (Síndrome de Patau), como nas trissomias parciais do 13 (BUYSE, 1976).

Observou-se no menor a presença de cílios longos e encurvados, que, de acordo com Buyse (1976), são característicos da trissomia distal do 13q. A microftalmia, não é descrita em casos de trissomias parciais do 13q, mas é um achado típico da trissomia completa do 13 (Síndrome de Patau) (WIEDEMANN et al, 1992, p.86). Carakushansky (2001) e Jorde (2004) citam que a tríade clássica da trissomia 13 é composta de microftalmia, lábio leporino/fenda palatina e polidactilia. Sugayama et al (1999) retrata que a microftalmia ocorre em 50 a 80% dos casos da literatura de trissomia do 13.

Smith (1998) cita defeitos localizados em região de couro cabeludo associado à hemangioma capilar como característica observada em 50% ou mais dos pacientes com trissomia do 13. Buyse (1976) relata a presença de hemangioma como característica frequente em casos de trissomia distal do 13q; sendo também observado em pacientes do trissomia parcial 13q1, mas em menor número, sendo verificado no paciente em questão.

Jones (1997) e Buyse (1976) descrevem entre os achados da trissomia parcial do 13q1 a presença de nariz grande e ponte nasal baixa, fenótipo também observado o paciente em estudo.

As orelhas com baixa implantação são um achado típico de síndromes genéticas como as trissomias (GELEHRTER, COLLINS, (1992); KOIFFMANN, GONZALEZ, (1992); SMITH, (1998)).

Ribeiro (2002) destaca que alguns sinais sutis podem indicar doenças genéticas como a baixa implantação das orelhas ou orelhas posteriorizadas. O diagnóstico é feito imaginando-se uma linha que vai do canto interno do olho na horizontal e deve passar na parte superior do pavilhão auricular. Se estiver abaixo, a orelha é de baixa implantação.

Outro achado observado compatível com a trissomia parcial do 13q é a deficiência mental grave (BUYSE (1976); JONES (1997); JORDE (2004)). Há várias décadas, sabe-se que a deficiência mental está associada a anormalidades dos dendritos e das espinhas dendríticas. Recentemente, estudos dos neurônios piramidais no córtex cerebral e hipocampo de pacientes com síndromes genéticas confirmaram a presença de anormalidades na forma e ramificação das espinhas dendríticas (VASCONCELOS, 2004, p. 72). Santos et al. (2000) relata que um grande número de desordens cromossômicas está associado à deficiência mental. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a taxa de prevalência de deficiência mental nos países industrializados, chega perto de 3%. Nos países em desenvolvimento, a prevalência de deficiência mental é maior. No Brasil tem sido estimada em 6,7 por mil nascidos vivos.

No que diz respeito às alterações no sistema nervoso central e associação com trissomia parcial do 13q, há relatos de três fetos com aumento de cisterna magna (Nyberg et al, 1991), sendo também verificado no presente estudo, comprovado após realização de tomografia computadorizada de crânio. Smith (1998), também cita crises convulsivas motoras menores nesses casos. Ribacoba et al (2008) refere que os casos que sobrevivem sofrem freqüentemente convulsões. O quadro de convulsões recorrentes também é verificado no paciente em estudo.

O menor em estudo apresentou criptorquidia e hérnia inguinal bilateral que são características pouco frequentes segundo Buyse (1976), que cita criptorquidia com 1 caso em 13 pacientes relatados e hérnia em 4 de 7 pacientes.

Segundo o mesmo autor, o retardo de crescimento é um achado clássico da trissomia do 13 q1. Carakushansky (2001), também cita o atraso acentuado de crescimento na trissomia do 13 completa, o que é encontrado no paciente estudado.

As deformidades ósseas encontradas no paciente, principalmente em região de membros superiores e inferiores, não foram encontradas na literatura referente à trissomia parcial do 13q, somente nos casos descritos na trissomia completa do cromossomo 13 (CARAKUSHANSKY, 2001). O mesmo autor relata que os membros mantêm-se em flexão; as mãos também se encontram fletidas, com ou sem sobreposição dos dedos nos pacientes com Síndrome de Patau.

O paciente em estudo possui 15 anos o que pode ser considerada uma sobrevida alta, pois os pacientes afetados sobrevivem por mais tempo do que aqueles com trissomia do 13 completa (SHIU et al., 2003). Jones (1997, p. 19) cita que o quadro global apresenta pequena similaridade com o da trissomia 13 completa e a sobrevida não é significativamente reduzida. De acordo com Buyse (1976) a expectativa de vida é desconhecida, o paciente mais velho relatado alcançou 20 anos de idade.

Quiroga de Michelena (1990) também referiu que o prognóstico de vida é variável, dependendo principalmente das malformações. Por causa da raridade da anomalia não se tem dados mais precisos quanto às características dos adultos com essa trissomia.

Outros achados citados por Buyse (1976) como comuns na trissomia do 13 q, como clinodactilia, polidactilia, fissura labial/palatina, relevo frontal, persistencia da hemoglobina fetal, alterações de polimornucleares e cardíacas não foram observados no paciente estudado.

6. CONCLUSÃO

Os antecedentes obstétricos maternos como a ocorrência de aborto espontâneo e idade maior que 35 anos à concepção são fatores associados à ocorrência de trissomias, o que reforça o diagnóstico.

As alterações crânio-faciais apresentadas são compatíveis com o diagnóstico de trissomia parcial a exceção das oculares que se incluem na completa.

As deformidades de membros e a torácica não tem sido destacadas nas trissomias parciais.

As comorbidades apresentadas são compatíveis com a trissomia completa.

A evolução clínica e a sobrevida são compatíveis com a trissomia parcial.

Destaca-se como alteração de desenvolvimento o autismo secundário e puberdade atrasada, ainda não descritos na literatura.

6.1. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A raridade da síndrome apresentada interpõe-se como uma dificuldade na descrição do caso, visto que não se dispõe de muitos relatos na literatura com descrições clínicas, comorbidades e desenvolvimento. Fato que valoriza o estudo realizado com história de vida de 15 anos com complicações respiratórias, renais e neurológicas. Certo que o acompanhamento multidisciplinar, garantindo assistência aos principais problemas apresentados promoveu a sobrevivência de uma criança com tantas comorbidades, atendida pela referência estadual da mulher, da criança e do adolescente (URE-MIA) e posteriormente pelo Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza.

O paciente é acompanhado por equipe multidisciplinar composta de geneticista, neuropediatra, pediatra, oftalmologista, otorrinolaringologista e fisioterapeuta, desde a investigação diagnóstica até o presente momento.

REFERÊNCIAS

AAP. American Academy of Pediatrics. Committee on Children With Disabilities. Developmental surveillance and screening of infants and young children. **Pediatrics**, v.108, n.1, p.192–96, 2001.

ANDRADE, P. C. et al. Resultados Perinatais em Grávidas com mais de 35 Anos: Estudo Controlado. **RBGO**. v.26, n.9, p.697-702, 2004.

BEIGUELMAN, B. **Genética Médica – Citogenética Humana**. São Paulo: Ed. Edart, 1977. p. 117-119.

BOLSANELLO, A. **Genética Médica Prática – 55 casos genéticos seguidos de considerações psicológicas**. Rio de Janeiro: Ed. Livros Técnicos e Científicos, 1978.p.7-9.

BRUNONI, D. et al. Avaliação Genético-Clínica do Recém-Nascido. **Projeto Diretrizes, Sociedade Brasileira de Genética Clínica**, p. 1-9, set. 2007.

BUYSE, M.L. **Birth Defects Encyclopedia**. Ed: Center for Birth Defects Information Services, 1976. p. 369-371.

CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2001, p. 122-125.

CAVALCANTI D.P.; FERRARI I, PINTO W. Chromosome analysis of 52 spontaneous abortuses in Brazil. **Rev Bras Genet.**, v.11, n.1, p.149-54, 1988.

COELHO, I.S. **Doenças Cromossômicas**. Disponível em: <<http://www.scribd.com>>. Acesso em 12 fev 2011.

CHROMOSOME 13q duplication syndrome. Disponível em: <http://www.wrongdiagnosis.com/c/chromosome_13q_duplication_syndrome/intro.htm>. Acesso em: 12 de março de 2011.

DOENÇAS Genéticas. Disponível em: < <http://apeslfb.wordpress.com>>. Acesso em 10 fev 2011.

GELEHRTER, T.D.; COLLINS, F.S. **Fundamentos da Genética Médica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan, 1992. p. 135-149.

GLASCOE, F.P.; FOSTER, M.; WOLRAICH, M.L. An economic analysis of developmental detection methods. **Pediatrics** 1997; 99:830-37. Disponível em: <http://www.sbp.com.br>. Acesso em 20 de mar de 2001.

GUITAT-FELIUBADALÓ, et al. Causas cromosômicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosômicas diagnosticables en el paciente. **Revista de Neurologia**, v.42, n.1, p.21-26, 2006.

HALFON N, et al. Assessing development in the pediatric office. **Pediatrics** 2004; 113(6Suppl): 1926-1933.

HOFFEE, P.A. **Genética Médica Molecular**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan, 2000. p.171-181.

JINAWATH, N. et al. Mosaic trisomy 13: understanding origin using SNP array. **J Med Genet**, 2010. Disponível em: < <http://img.bmj.com> >. Acesso em 20 de jan de 2011.

JORDE, L.B. et al. **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2004. p.123-140.

KAJII T. et al. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. **Hum Genet.**; v. 55, n.1, p.87-98, 1980.

KALOUSEK DK. Anatomic and chromosome anomalies in specimens of early spontaneous abortions: seven-year experience. *Birth Defects Orig Artic Ser.*, v.23, n.1, p.153-68, 1987.

KIM, C.A. **O pediatra e o aconselhamento genético**, São Paulo, 2005. Disponível em: <www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/html/1093/body/04.htm>. Acesso em: 10 de março de 2011.

LIMA, C.P. **Genética Humana**. 3ªed. São Paulo: Ed. Harbra, 1996.

LOUZADA, M.W.; SILVA, R.F. Distúrbios do crescimento e desenvolvimento. In: Prado FC, Ramos JÁ, Valle JR (ed). *Atualização terapêutica*. 21ª ed. São Paulo:

Artes Médicas Ltda. 2003; p.1334-38.

KOIFFMANN, C.; GONZALEZ, C.H.. **Trissomia 18 ou Síndrome de Edwards**. Disponível em: < <http://www.pediatriasaopaulo.usp.br> >. Acesso em 11 fev 2011.

MACHADO, I.N. et al. Prenatal diagnosis of a partial trisomy 13q (q14→qter): phenotype, cytogenetics and molecular characterization by spectral karyotyping and array comparative genomic hybridization. **Genetics and Molecular Research**, v.9, p.441-448, 2010.

MANICA, J. et al. **Síndrome de Patau**. Disponível em: <<http://genetica.ufcspa.edu.br/seminarios%20textos/patau.pdf>>. Acesso em: 09 de abril de 2011.

MARCONDES, E. **Pediatria Básica**. 8ª ed. São Paulo: Ed. Sarvier, 1999.

MELO, D.G. et al. Perfil clínico-epidemiológico da genética médica no Sistema Único de Saúde: análise do município de São Carlos, SP. **Bepa**, v.7, n.75, p. 4-15, 2010.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004.

MOORE, L.; PERSAUD, N. **Embriologia clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000.

MORAES, A. et al. Abordagem citogenética e molecular em material de abortos espontâneos. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 27, n.9, p. 554-60, 2005.

MIRANDA L.P., RESEGUE R, FIGUEIRAS A.C.M. A criança e o adolescente com problemas do desenvolvimento no ambulatório de pediatria. **Jornal de Pediatria**, v.79, n.1, p.33-42, mai/jun 2003.

NEU, R.; GARDNER, L.; ORTEGA, C. **Manual de Genética Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1976. p. 20.

NICOLAIDES, K. et al. Rastreio para anomalias cromossômicas no primeiro trimestre da gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 12, dez 2007.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001200008>. Acesso em 27 de março de 2011.

NIKOLIS, J.; IVANOVIC, K.; DIKLIK, V. **Partial trisomy 13q resulting from a paternal reciprocal Yq; 13q translocation**. Med Genet 1991; 28: 425-426.

NYBERG D.A. et al. (1991). Enlarged cisterna magna and the Dandy-Walker malformation: factors associated with chromosome abnormalities. **Obstet. Gynecol** 1991. v. 77, p. 436-442.

NORA, J.J.; FRASER, F.C. **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan, 1991. p. 30-32.

ORGANIZATION Panamerica de La Salud (OPS). **Prevención y control de las enfermedades genéticas y los defectos congénitos**. Organización Panamericana de la Salud, Washington, nº 460, 1984.

OSÓRIO, M.R.B.; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2001. p. 98-100.

PESSOA, O.F.; OTTO, P.A.; OTTO, P.G. **Genética Clínica**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan, 1984. p. 158-159.

PHADKE, S.R.; PATIL, S.J. Partial Trisomy 13 with Features Similar to 'C' Syndrome. **Indian Pediatrics**, v.41, n.6, p.614-617, jan.2004.

QUIROGA DE MICHELENA, M. I. Trisomia parcial del Cromosoma 13: alteraciones fenotípicas leves y retardo mental. *Revista Médica Herediana*, Lima, vol. 1-2, pag. 42-44, 1990.

RIBACOBÁ, R. et al. **Partial trisomy 13q22-qter associated to leukoencephalopathy and late onset generalised epilepsy**. *Internacional de Arquivos de Medicina*, 2008. Disponível em: < <http://www.intarchmed.com> >. Acesso em 12 fev 2011.

RIBEIRO, E.M. O pediatra e o aconselhamento genético. **Revista de Pediatria do Ceará**. V.3, n.1, p.10-17, Jan-Abr. 2002.

RODINI, E. *et al* (2004). Abortamentos espontâneos: estudos citogenéticos e riscos de recorrência. **Arquivos de Ciências da Saúde**, São José do Rio Preto, vol.11, n.1, pag. 37-39, jan/mar 2004.

SANTOS, C. et al. Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. **Genet. Mol. Biol.**, São Paulo, v. 23, n. 4, dez. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141547572000000400002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 27 março 2011.

SIQUEIRA, F. A. M., et al. O papel da equipe multidisciplinar em um Programa de Triagem Neonatal de Hemoglobinopatias. **Triagem**, n.03, p.5-8, 2001.

SMITH. **Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênicas**. 5 edição. São Paulo: Ed. Manole, 1998.

SUGAYAMA, S.M.M., et al. Estudo genético-clínico de 20 pacientes com trissomia 13 (síndrome de Patau). **Pediatria**, São Paulo, v. 1, p. 21-29, 1999.

THOMPSON e THOMPSON. **Genética Médica**. 6ªedição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan, 2002.

VASCONCELOS, M. Retardo Mental. **Jornal de Pediatria**. v. 80, n.2, p. 71-82, 2004

VILAS BOAS, L. T.; ALBERNAZ, P. E.; COSTA, R.G. Prevalência de cardiopatias congênicas in Portadores da Síndrome de Down na Cidade de Pelotas (RS). **J. Pediatr.**, Porto Alegre, v. 85, n.5, p. 403-407, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em 12 de fev de 2011.

WIEDEMANN, H.R., KUNZE, J. DIBBERN, H. Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas. 3 ed. São Paulo, 1992, p.86.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Relato de caso de Trissomia parcial do 13q atendido no Serviço Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza.

Responsáveis:

Dra. Isabel Cristina Neves de Souza

Acadêmica Camila Spencer do Nascimento Freitas

Acadêmica Érica Ferreira Cardoso

Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Caminhar- Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza

Propósito do Estudo: O seu filho foi convidado a participar de um estudo que tem a finalidade de relatar e analisar a evolução de um caso de trissomia parcial do 13q neste hospital. Durante o estudo nenhum medicamento ou vacina adicional será administrado em seu filho, além daqueles comumente administrados no tratamento da patologia do mesmo. A sua participação é de permitir a utilização das informações contidas no prontuário de seu filho e de realizarmos um registro fotográfico do mesmo.

Riscos ou desconforto: Nenhum risco ou desconforto para a saúde de seu filho está relacionado com o estudo que será realizado. Não será adicionado nenhum procedimento novo aos que já são habitualmente realizados pela equipe médica.

Benefícios: A participação de seu filho poderá beneficiá-lo diretamente ou não, mas com certeza ajudará nas informações para o melhor conhecimento da evolução dos pacientes com trissomia parcial do 13q melhorando a assistência prestada.

Custos: Você não pagará nada para participar deste estudo.

Confidencialidade: As informações e resultados obtidos no estudo destinam-se à aplicação de cunho científico, razão pela qual todas as normas de sigilo profissional médico são aplicadas no caso de seu filho e à sua pessoa.

Participação voluntária / retirada do estudo: A participação de seu filho nesse estudo é de livre e espontânea vontade, e você pode a qualquer momento se recusar a participar, ou se retirar do estudo, sem que isso prejudique ou interfira no atendimento ou benefício que o mesmo recebe na Unidade.

Telefones dos pesquisadores: 81966780 / 82221080

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS/UFPA) – Complexo de Sala de Aula/ICS – Sala 13 – Campus Universitário, nº 01, Guamá – CEP: 66075-110 – Belém-Pará. Tel/Fax: 3201-7735. E-mail: cepccs@ufpa.br.

Declaração de Consentimento:

Eu, _____, declaro ter lido ou escutado todas as informações contidas neste documento cuja cópia fica em meu poder. Declaro que estou de acordo com a participação de seu filho no estudo que me foi apresentado.

Belém, ____ / ____ / ____.

Assinatura ou impressão datiloscópica do próprio paciente ou responsável

Nome – Testemunha

Assinatura – Testemunha

Nome–Pesquisador

Assinatura-Pesquisador

ANEXO A

Universidade Federal do Pará

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS



Carta Provisória: 031/11 CEP-ICS/UFPA

Belém, 05 de abril de 2011.

A: Prof^a.Mst^a. Isabel Cristina Neves de Sousa

Senhora Pesquisadora,

Temos a satisfação de informar que seu projeto de pesquisa “RELATO DE CASO DE TRISSOMIA PARCIAL DO 13q ATENDIDOS NO SERVIÇO DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO CAMINHAR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUSA” de CAAE 0024.0.073.000-11 e parecer n° 030/11- CEP-ICS/UFPA, foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, na reunião do dia 05 de abril de 2011.

Assim, Vossa Senhoria tem o compromisso de entregar a este CEP, no dia 30 de julho de 2011, um relatório indicando qualquer alteração que possa ocorrer após a aprovação do protocolo.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Wallace Raimundo Araujo dos Santos.
Coordenador do CEP-ICS/UFPA

