

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS*

Heleneide Resende de Souza NAZARETH**

NAZARETH, H.R.S. Diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas. Arq. Med. ABC 1980; 3(1): 12-14

RESUMO: O diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas é hoje método de rotina em países do hemisfério norte. A incidência de aberrações encontradas oscila ao redor de 3% quando a indicação é idade materna > 35 anos. Para casais em que um dos progenitores apresenta translocação equilibrada, a frequência de fetos anômalos foi de cerca de 8%, enquanto que para casais com história familiar de aberrações cromossômicas a porcentagem de anormalidades foi menor que 1%. O índice de sucesso do método varia de 90-96%, sendo que se deve estar atento a problemas tais como alterações ocorridas "in vitro" e presença de células maternas contaminantes, os quais podem levar a falsos resultados.

A perspectiva de se realizar o diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas surgiu em 1966⁽⁷⁾, quando Steele e Breg determinaram o cariótipo de fetos, a partir de células cultivadas de líquido amniótico.

Atualmente, o diagnóstico pré-natal de cromossomopatias constitui procedimento de rotina em países do hemisfério norte. Tal conduta adotada para casais em risco de gerarem fetos com anormalidades cromossômicas, foi assumida a partir do momento em que estudos colaborativos realizados na América do Norte e Europa, demonstraram que as perdas fetais e complicações maternas surgidas após amniocentese efetivada no segundo trimestre de gravidez, eram comparáveis às ocorridas em populações controles^(1,9).

Os casos considerados pertinentes ao estudo cariotípico de células do líquido amniótico são:

- 1º) Idade materna \geq a 35 anos.
- 2º) Presença de translocação equilibrada em um dos genitores.
- 3º) Existência na prole e ou família do indivíduo portador de aberração cromossômica.
- 4º) Presença de mosaïcismo cromossômico em um dos genitores.
- 5º) Mães heterozigotas para gene recessivo ligado ao cromossomo x, responsável pelo aparecimento de doença genética grave.

O método de cultivo de células de líquido amniótico obtidas através de amniocentese realizada de 14 a 20 semanas após o último período menstrual é relativamente simples, desde que o laboratório envolvido em tal programa tenha condições básicas e pessoal qualificado para desenvolvê-lo.

A porcentagem de sucesso varia de 90-96%, sendo apontadas como causas mais frequentes de falhas, a demora no início da cultura, contaminação por agentes infecciosos e líquido amniótico obtido com grande quantidade de sangue.

Entre as dificuldades que podem surgir na interpretação dos resultados, ressalta-se como mais importante a presença de mosaïcismo. A existência de alterações ocorridas "in vitro", pode levar a interpretações errôneas, razão pela qual o analisador deve ser um citogeneticista experimentado. Cox et al⁽²⁾, 1974, sugerem, para contornar esta situação, que o resultado citogenético seja baseado em colônias analisadas "in situ". A ocorrência de uma única colônia com cariótipo anormal ou de duas ou mais anormalidades diferentes, fala a favor de que as alterações ocorreram "in vitro". O encontro de mais de uma colônia com aberrações idênticas, especialmente quando encontradas em frascos

independentes, indica a existência de um mosaico real. Neste último caso é recomendável a realização de uma segunda punção a fim de se confirmar o mosaïcismo.

Outra causa de Erro é a presença no cultivo de células tetraplóides, com frequências que podem variar de 4 a 100% em alguns casos. A interrupção da gravidez não é recomendada e os indivíduos nascidos a termo têm revelado cariótipo normal. A explicação dada para o aparecimento de células tetraplóides e outras poliploidias é de que tais células são artefatos de cultura ou são oriundas de células de amnion as quais frequentemente mostram tetraploidia^(2, 4, 5).

Além dos dois problemas citados anteriormente, pode ocorrer também o crescimento preferencial na cultura, de células maternas contaminantes, resultando em determinações falsas. Uma medida de precaução para esta eventualidade, seria a substituição da seringa após a colheita de 1 a 2ml. de líquido. A confirmação de que o cariótipo encontrado pertence a um feto feminino normal pode advir da análise de variantes cromossômicas polimórficas, havendo portanto, obrigatoriedade da análise cariotípica dos pais. Em geral, as variantes polimórficas que dão maior informação são aquelas evidenciadas por bandas Q. O encontro de células com variante polimórfica presente no genitor masculino e ausente no progenitor feminino, confirma serem as células de origem fetal⁽³⁾.

Através da revisão feita por Hamerton, 1976,⁽³⁾ a partir de 3315 amniocenteses realizadas nos Estados Unidos, Canadá e cinco séries européias, podemos ter uma boa idéia a respeito dos resultados obtidos em diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas.

Tais dados sumariados nas tabelas subseqüentes mostram que:

1º) A indicação mais frequente para o diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas foi idade materna avançada.

2º) Quando a indicação foi idade materna \geq 35 anos, as aberrações cromossômicas mais frequentemente encontradas foram as trissomias autossômicas, sendo 70% dos fetos anômalos portadores de síndrome de Down.

3º) Entre a prole de casais em que um dos genitores apresentava translocação equilibrada, cerca de 8,7% dos fetos eram portadores de translocação não equilibrada.

4º) Para os casos em que havia história familiar de aberração cromossômica, a maior frequência de anormalias envolveu trissomias autossômicas.

5º) Houve um aumento significativo da incidência

* Aula apresentada no curso paralelo de Genética Clínica do IV CONGRESSO MÉDICO UNIVERSITÁRIO DO ABC, em 21-8-1979.

** Professora Adjunta: Livre Docente Chefe da Disciplina de Genética. Departamento de Morfologia, Escola Paulista de Medicina.

de anormalidades segundo a faixa etária. Para mães de 35 a 36 anos, a razão de incidência foi 1:78, enquanto que para mães com mais de 45 anos a razão foi de 1:12.

6º) Em 41 ocasiões houve suspeita de mosaïcismo, sendo que somente em cinco casos tal suspeita foi confirmada. Em 29% dos casos a suspeita foi decorrente de contaminação por células maternas.

7º) Em dez ocasiões houve erro de diagnóstico (0,3%), sendo que oito (0,24%) foram erros de diagnóstico de sexo, provavelmente devido a contaminação por células maternas.

O diagnóstico pré-natal de inúmeras anomalias determinada por genes recessivos ligados ao cromossomo X, é realizada a partir da determinação do sexo de feto de mães heterozigotas para esses genes. Inicialmente, a maioria dos geneticistas utilizava-se apenas dos resultados de cromatina sexual X e Y de células não cultivadas de líquido amniótico. Hoje, preconiza-se a utilização de

análise cariotípica de células cultivadas, uma vez que fatores como picnose excessiva das células do líquido amniótico, presença de cromossomos Y com pequena porção fluorescente ou presença de marcadores fluorescentes autossômicos avantajados podem falsear os resultados.

ANORMALIDADES	DADOS N. AMERICANOS	DADOS EUROPEUS	TOTAL
EQUILIBRADA	17	9	26
NÃO EQUILIBRADA	3	3	6
TOTAL	20	12	32
Nº DE MÃES EM RISCO	32	36	68

TABELA 3. Diagnóstico pré-natal. Anormalidades detectadas. Indicação: rearranjo estrutural em um dos genitores.

	Dados Norte-Americanos		Dados Europeus		TOTAL	
	Nº	AFE TADOS	Nº	AFE TADOS	Nº	AFE TADOS
IDADE MATERNA ≥ 35 a.	955	28(2.9)	491	19(3.7)	1446	47(3.3)
HIST. FAMILIAL ABER. CROMOS. (>80% S. DOWN)	690	11(1.5)	337	6(1.8)	1027	18(1.8)
GENITOR COM TRANSLOCAÇÃO EQUILIBRADA	32	20(62.5)*	36	12(33.3)*	68	32(47.1)*
OUTROS	114	-	57	3(5.3)	171	3(1.8)
MALFORMAÇÕES S. N. C.	90	6(6.7)	243	6(2.5)	333	12(3.6)
PATOLOGIAS LIGADAS X	54	-	60	-	114	-

* - incluídas translocações equilibradas

TABELA 1. Diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas. Indicações e resultados. Dados extraídos de HAMERTON, 1976(3). Frequência em %.

AUTOSSÔMICAS	TRISSOMIAS				TOTAL	ESTRUTURAIS		TOTAL
	21	18	13	OUTRAS		EQUIL.	NÃO EQUIL.	
*Dados N. Amer.	3	1	-	2	6 (0.87)	1	1	2
+Dados Europeus	2	1	-	-	3 (0.89)	1	-	1
Frequência entre Anormalidades	5	2	-	2	9	2	1	3
Cromossomos Sexuais	XX	XXY	XXY	OUTRAS	TOTAL	-	-	-
*Dados N. Amer.	-	2	-	-	2	-	-	-
+Dados Europeus	-	1	1	-	2	-	-	-
Mosaicos	Cromos. Sexuais Autossom.				TOTAL	-	-	-
*Dados N. Amer.	-	-	1	1	-	-	-	-
+Dados Europeus	-	-	-	-	-	-	-	-

TABELA 4. Diagnóstico pré-natal. Anormalidades detectadas. Indicação: história familiar de aberração cromossômica. HAMERTON, 1976(3). Em %. * 690 MÃES; +337 MÃES

AUTOSSÔMICAS	TRISSOMIAS			TOTAL	ESTRUT. EQUIL.	NÃO EQUIL.	TOTAL
	21	18	13				
*Dados N. Amer.	12	5	1	18 (1.88)	4	2	6 (0.63)
+Dados Europeus	9	2	1	12 (2.44)	-	-	-
Frequência entre Anormalidades	21	7	2	30	4	2	6
	(70)	(23.34)	(6.66)		(66.6)	(33.4)	
Cromossomos Sexuais	XX	XXY	XXY	TOTAL	-	-	-
*Dados N. Amer.	2	1	-	3(0.31)	-	-	-
+Dados Europeus	1	4	-	5(1.02)	-	-	-
Mosaicos	Cromos. Sexuais Autossomos			TOTAL	-	-	-
*Dados N. Amer.	2	1	-	3	-	-	-
+Dados Europeus	-	1	-	1	-	-	-

TABELA 2. Diagnóstico pré-natal. Anormalidades detectadas. Indicação: idade materna ≥ 35 anos. HAMERTON, 1976 (3) * - 955 mães; = 491 mães (%).

ID. MATERNA	Nº MÃES	Nº ANORMAIS	INCIDÊNCIA	RAZÃO
35	116	1	1.27	1:78
36	120	2		
37	172	2		
38	224	7	2.27	1:44
39	277	2		
40	333	6	1.95	1:51
41	252	13	4.37	1:22
42	206	7		
43	118	7	7.41	1:13
44	71	7		
45	61	5	8.20	1:12

TABELA 5. Diagnóstico pré-natal. Incidência de aberração cromossômica de acordo com a faixa etária. Indicação: idade materna 40 anos. HAMERTON, 1976. (3).

Tipo Mosaicismo I.A.	Cariótipo Feto	Nº Casos
46,XX/46,XY	46,XY	12 (c.m.?)
46,XX/47,XXX	46,XX	1 (a.v.?)
46,XY/47,XXY	46,XY/47,XXY	1
45,X /46,XX	?	1
45,X /46,XY	46,XY	3 (a.v.?)
45,X /46,XY	45,X/46,XY	1
46,XX ou XY/47XX ou XY + AUT.	46,XX ou XY	15 (a.v.?)
46,XX/47,XX + 13	46,XX/47,XX + 13	1
46,XX/47,XX,+ C	46,XX/47,XX + C	1
46,XX ou XY/47,XX ou XY + P	?	2
46,XY/47,XY + C/46,XY t(B;C)	46,XY	1 (a.v.?)
46,XY/47,XY + MARC.	46,XY/47,XY+MARC.	1
46,XX/linhagens com mult. e =s marc.	46,XX	1 (a.v.)
	TOTAL	41
TOTAL	Mosaicos reais = 5 C.M. + A.V. = 33 N.esclarecidos = 3	

TABELA 6. Diagnóstico pré-natal. Mosaicismo cromossômico. HAMERTON, 1976⁽³⁾.

NAZARETH, H.R.S. Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Arq.med.ABC*, 2. (ESPECIAL): 12 - 4 1979.

SUMMARY: Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities has become a well' established procedure in many centers of North Hemisphere.

At maternal ages ≥ 35 , the incidence of abnormalities was about 3%. When indication for amniocentesis was structural rearrangement in one parent there were about 8% of affected fetuses. The percent of anomalies found when the indication for amniocentesis was familial history of chromosome abnormalities was about 0.9. Chromosome analysis was successful in 90-96% of the cases. The major problems found in the interpretation of the chromosome analysis on amniotic fluid cultures were mosaicism and contamination with maternal cells.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURTON B.; GERBIE, A.B.& NADLER; H. Present status of intrauterine diagnosis of genetic defects. *Am. J. Obst.Gynecol.*118: 718-46,1974.
- COXD.M.; NIEWCZAS-LATE, V.; RIFFEL, M.I. & HAMERTON, J.L.Chromosomal mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Pediat.Res.*8:679-83,1974.
- HAMERTON, J.L. Prenatal diagnosis of genetic disease. *Chromosome Abnormalities. A review of two collaborative studies.* Congress of Human Genetics,1976.
- HASHOLT L.Behaviour of cell cultures from human amniotic fluid.*J.Genet.Hum.*23-34-7,1975.
- HASHOLT, L.Behaviour of cell cultures from human amniotic fluid. 13:34-7,1975.
- THE NICHD National Registry for Amniocentesis study group. Midtrimester Amniocentesis for prenatal diagnosis. *J.Amer.med.Ass.*236(3): 1471-6,1976.
- STEELE, M.W.& BREG. JR, W.R. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet*, 1:383,1966.

Endereço para correspondência:
Helenide Resende de Souza Nazareth
Av. Aratãs, 888
04081 - São Paulo - SP.