

Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos

Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects

Rafael Fabiano M. Rosa¹, Rosana Cardoso M. Rosa², Paulo Ricardo G. Zen³, Carla Graziadio⁴, Giorgio Adriano Paskulin⁵

RESUMO

Objetivo: Revisar as características clínicas, etiológicas, diagnósticas e prognósticas da trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards).

Fontes de dados: Foram pesquisados artigos científicos presentes nos portais MedLine, Lilacs e SciELO, utilizando-se os descritores 'trisomy 18' e 'Edwards syndrome'. A pesquisa não se limitou a um período determinado e englobou artigos presentes nestes bancos de dados.

Síntese dos dados: A síndrome de Edwards é uma doença caracterizada por um quadro clínico amplo e prognóstico bastante reservado. Há descrição na literatura de mais de 130 anomalias diferentes, as quais podem envolver praticamente todos os órgãos e sistemas. Seus achados são resultantes da presença de três cópias do cromossomo 18. A principal constituição cromossômica observada entre estes pacientes é a trissomia livre do cromossomo 18, que se associa ao fenômeno de não disjunção, especialmente na gametogênese materna. A maioria dos fetos com síndrome de Edwards acaba indo a óbito durante a vida embrionária e fetal. A mediana de sobrevivência entre nascidos vivos tem usualmente variado entre 2,5 e 14,5 dias.

Conclusões: O conhecimento do quadro clínico e do prognóstico dos pacientes com a síndrome de Edwards tem grande importância no que diz respeito aos cuidados neonatais e à decisão de instituir ou não tratamentos invasi-

vos. A rapidez na confirmação do diagnóstico é importante para a tomada de decisões referentes às condutas médicas. Muitas vezes, as intervenções são realizadas em condições de emergência, sem muita oportunidade de reflexão ou discussão, e envolvem questões médicas e éticas difíceis.

Palavras-chave: cromossomos humanos par 18; trissomia; aberrações cromossômicas; análise de sobrevivência; prognóstico.

ABSTRACT

Objective: To review the clinical, etiological, diagnostic, and prognostic characteristics of trisomy 18 (Edwards syndrome).

Data sources: Scientific articles in the MedLine, Lilacs, and SciELO databases were searched using the descriptors 'trisomy 18' and 'Edwards syndrome'. The research was not limited to a specific time period and included all articles in such databases.

Data synthesis: Edwards syndrome is a disease characterized by a broad clinical picture and a very reserved prognosis. There are descriptions of more than 130 different anomalies, which can involve virtually all organs and systems. Its findings are the result of the presence of three copies of chromosome 18. The main chromosomal constitution observed among these patients is a free trisomy of chromosome 18,

Instituições: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

¹Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Geneticista Clínico do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, RS, Brasil

²Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

³Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Professor-Adjunto da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Professora-Assistente da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

⁵Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professor-Associado da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Giorgio Adriano Paskulin
Rua Sarmento Leite, 245, sala 403 – Centro
CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS
E-mail: paskulin@ufcspa.edu.br

Fonte financiadora: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 22/2/2012

Aprovado em: 21/5/2012

which is associated with the phenomenon of nondisjunction, especially in maternal gametogenesis. Most fetuses with Edwards syndrome die during the embryonic and fetal life. The median of survival among live births has usually varied between 2.5 and 14.5 days.

Conclusions: Knowledge on the clinical picture and on the prognosis of Edwards syndrome patients is of great importance regarding the neonatal care and the decisions about invasive treatments. The speed to have a confirmed diagnosis is important for making decisions about medical procedures. Often, interventions are performed under emergency conditions, without many opportunities for discussion, and they involve difficult medical and ethical issues.

Key-words: chromosomes, human, pair 18; trisomy; chromosome aberrations; survival analysis; prognosis.

Introdução

A trissomia do cromossomo 18 foi descrita inicialmente em 1960 por Edwards *et al* em um recém-nascido que apresentava malformações congênitas múltiplas e déficit cognitivo⁽¹⁾. É interessante notar que, antes disso, aparentemente não era uma entidade reconhecida, diferentemente, por exemplo, do que ocorreu com a síndrome de Down⁽²⁾. O relato feito por Edwards *et al* era de “uma nova síndrome trissômica”, que foi nomeada primeiramente de “síndrome da trissomia 17–18”. Isto ocorreu devido à dificuldade de diferenciar os pares de cromossomos autossomos⁽¹⁾. Na época, os mesmos eram categorizados com base em seu comprimento e posição do centrômero, sendo subdivididos em categorias designadas por letras que variavam de A a G⁽³⁾. A determinação de que o cromossomo adicional era um cromossomo 18 foi realizada logo após a descrição da síndrome, em 1960, por Smith *et al*⁽⁴⁾. Nos anos subsequentes, houve descrições de diferentes constituições cromossômicas associadas à síndrome de Edwards (SE), como a trissomia do cromossomo 18 em mosaico, de aneuploidia dupla (ou seja, da trissomia do cromossomo 18 associada a outras alterações numéricas de cromossomos autossômicos e sexuais) e de alterações estruturais, como translocações.

A SE é a segunda trissomia autossômica mais frequentemente observada ao nascimento, ficando atrás apenas da síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21). A importância reside principalmente em sua prevalência, estimada, com base em estudos realizados em diferentes regiões do mundo, como a América do Norte, Europa e

Austrália, em 1 para 3.600 a 8.500 nascidos vivos⁽⁵⁻¹⁰⁾. Na trissomia do cromossomo 18, há também predominância de indivíduos afetados do sexo feminino, na razão de quase um indivíduo do sexo masculino para dois do feminino^(7,11-13). Por outro lado, alguns autores têm encontrado uma frequência igual entre ambos os sexos em avaliações fetais⁽⁹⁾, especialmente antes da 18ª semana de gestação⁽¹⁴⁾.

Manifestações clínicas

A SE caracteriza-se por um quadro clínico amplo, com acometimento de múltiplos órgãos e sistemas. Há descrição na literatura de mais de 130 anomalias diferentes, as quais podem envolver praticamente todos os órgãos e sistemas, sendo que nenhuma delas é patognomônica da trissomia do cromossomo 18^(2,15-18). As características fenotípicas comumente presentes na síndrome, de acordo com a topologia, consistem de: achados neurológicos; anormalidades de crescimento, crânio e face, tórax e abdome, extremidades, órgãos genitais, pele e fâneros, além de malformações de órgãos internos.

Achados neurológicos

A deficiência mental é usualmente presente e grave nesta síndrome. A hipotonia verificada durante o período neonatal é seguida de hipertonia. O choro é fraco e existe resposta diminuída ao som. Dificuldades de sucção são comuns. O retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, especialmente profundo, é a regra^(16,17,19). Contudo, indivíduos com SE usualmente alcançam alguma maturação psicomotora e sempre continuam a aprender⁽¹⁹⁾. É interessante que casos de trissomia do cromossomo 18 em mosaico têm sido descritos com inteligência normal⁽²⁰⁾.

Crescimento

Baixo peso ao nascimento é frequente, seguido, posteriormente, de dificuldade no ganho de peso. A hipoplasia dos tecidos subcutâneo e adiposo e dos músculos esqueléticos é característica^(2,16,17). Na literatura, existe a descrição das curvas de crescimento especificamente desenvolvidas para pacientes com trissomia do cromossomo 18⁽²¹⁾.

Crânio e face

O crânio é dismórfico, com o diâmetro bifrontal diminuído e a região occipital proeminente; as fontanelas podem ser amplas e a microcefalia pode estar presente. A face é triangular, com fronte alta e ampla. As fendas palpebrais são estreitas, o nariz e a boca são pequenos, o palato é ogival e estreito e há micrognatia. As orelhas são

displásicas, com implantação baixa, lembrando orelhas de fauno, e podem estar associadas à presença de apêndices pré-auriculares. A fenda labial é descrita em cerca de 5% dos casos e a palatina em outros 5%. A atresia de coanas também pode estar presente^(2,13,16,17).

Anormalidades menos frequentes incluem fontanelas amplas; hipoplasia das cristas supraorbitárias; ossos Wormianos; anormalidades oftalmológicas, como opacidades corneanas, microftalmia, colobomas de íris, catarata, glaucoma, esclera azulada, fendas palpebrais oblíquas ou estreitas, pregas epicânticas, ptose palpebral, pálpebras anormalmente espessadas, cílios anormalmente longos ou esparsos, blefarofimose, hipertelorismo, hipotelorismo, estrabismo e nistagmo^(2,16,17).

Tórax e abdome

Pescoço curto com excesso de pelos, esterno curto, mamilos pequenos, presença de hérnia inguinal ou umbilical e/ou diástase dos músculos retos, pelve estreita e limitação da abdução dos quadris podem estar presentes. O tórax pode ser relativamente largo, com ou sem hipertelorismo mamário. Outros achados incluem ossificação incompleta da clavícula, hemivértebras, fusão de vértebras, escoliose, anomalia de costelas, *pectus excavatum* e luxação de quadril^(2,16).

Extremidades

Tipicamente, os punhos estão cerrados, com o segundo dedo sobre o médio e o quinto sobre o quarto^(2,16,17) (Figura 1). A prega distal do quinto dedo pode estar ausente e, menos frequentemente, pode ocorrer ausência das pregas distais do terceiro e quarto dedos. A análise dos dermatóglifos mostra usualmente uma frequência aumentada dos padrões de arcos nas pontas de seis ou mais dedos. Prega palmar única e clinodactilia dos quintos dedos das mãos podem também estar presentes^(2,16). As unhas são hipoplásicas. O pé torto congênito é comum e o calcâneo apresenta-se proeminente, sendo o pé em formato de mata-borrão (ou cadeira de balanço). O hálux apresenta-se encurtado e dorsofletido. A sindactilia entre o segundo e o terceiro dedo dos pés também é um achado comum^(2,16,17). Alterações menos frequentes incluem sindactilia entre o terceiro e o quarto dedos das mãos, polidactilia, ectrodactilia, aplasia de polegar e hipoplasia/aplasia radial^(16,17).

Órgãos genitais

É comum a criptorquia no sexo masculino e a hipertrofia de clitóris com hipoplasia dos grandes lábios e dos ovários no sexo feminino. Pode haver também hipospádia e micropênis, além de disgenesia gonadal/ovariana e útero bífido^(2,16,17).



Figura 1 - Imagem das mãos de um paciente com síndrome de Edwards. Notar punhos cerrados com dedos sobrepostos e hipoplasia das unhas

Pele e fâneros

Redundância da pele, hirsutismo na fronte e no dorso, cútis marmorata proeminente e hemangiomas podem ser observados. Hipomelanose de Ito e anormalidades da pele, seguindo as linhas de Blaschko, também são descritas^(2,16,17).

Malformações de órgãos internos

As malformações do sistema nervoso central ocorrem em aproximadamente 30% dos casos, sendo frequentes a hipoplasia do cerebelo, as heterotopias de células granulares na substância branca cerebelar e as anomalias do corpo caloso. Outras anormalidades descritas incluem hidrocefalia, anencefalia, meningomielocelo, paralisia facial, malformação de Arnold-Chiari, cisto aracnoide e heterotopias de áreas periventriculares do cérebro^(16,17).

As cardiopatias congênicas são frequentemente descritas, consideradas quase universais. Sua frequência em estudos realizados em autópsias e em indivíduos vivos por meio da avaliação ecocardiográfica é similar (usualmente superior a 90%)^(9,10,17,21-23). Um amplo espectro de cardiopatias congênicas é relatado na literatura em pacientes com SE, sendo que a maioria dos indivíduos apresenta lesões cardíacas múltiplas. Defeitos do septo ventricular e ducto arterioso patente foram descritos no relato original de Edwards *et al*⁽¹⁾ e são as anormalidades mais descritas na literatura. A doença polivalvular (caracterizada pelo acometimento de duas ou mais válvulas atrioventriculares e/ou semilunares) é considerada por alguns autores como um achado característico, descrito em algumas séries de pacientes com SE em 100% dos casos^(13,17,22,24).

Quanto aos órgãos abdominais, diversos tipos de anomalias renais são observados, sendo as mais frequentes os rins em ferradura, policísticos, ectópicos ou hipoplásicos, a agenesia renal, a hidronefrose, o hidroureter e a duplicação dos ureteres^(16,17,22). As malformações do sistema digestório incluem atresia de esôfago com ou sem fístula traqueoesofágica, onfalocelo, estenose pilórica, atresia de vias biliares extra-hepáticas, atresia de íleo, divertículo de Meckel e malrotação intestinal. Pode haver também cisto do ducto tireoglosso, hipoplasia da vesícula biliar, litíase biliar, lobulação anormal do fígado, tecido pancreático heterotópico, fixação incompleta do cólon, ausência de apêndice, baços acessórios, extrofia de cloaca, eventração diafragmática, hérnia diafragmática e ânus imperfurado ou mal posicionado. A anomalia mais frequentemente observada nos órgãos do sistema imunológico é a atrofia ou a hipoplasia do timo.

A diminuição do número de linfócitos no baço, nos linfonodos e no trato intestinal também é descrita. A malsegmentação ou ausência do pulmão direito e hipoplasia da tireoide ou adrenal podem estar presentes^(2,16,17), como observado no Quadro 1.

Quadro 1 - Anomalias frequentemente observadas em pacientes com trissomia do cromossomo 18, baseado em Marion *et al*⁽¹⁵⁾; Hodes *et al*⁽¹⁶⁾ e Kinoshita *et al*⁽¹⁷⁾

Anormalidades
Crescimento
Retardo de crescimento
Sistema nervoso central
Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor
Hipertonia
Craniofacial
Occipital proeminente
Micrognatia
Orelhas baixo implantadas e malformadas
Microcefalia
Tórax
Hipertelorismo mamário
Cardiopatía congênita
Defeito de septo ventricular
Ducto arterioso patente
Forame oval patente
Doença polivalvular
Abdome
Hérnia inguinal/umbilical
Pâncreas ectópico
Divertículo de Meckel
Urogenital
Criptorquidia (masculino)
Clitóris proeminente (feminino)
Anomalias renais
Rim em ferradura
Rins císticos
Membros
Unhas hipoplásicas
Camptodactilia dos dedos das mãos
Pé torto congênito
Calcâneo proeminente
Hálux dorsofletido
Pé em mata-borrão
Sindactilia entre segundo e terceiro dedos dos pés

Várias neoplasias são também relatadas ocasionalmente em indivíduos com a síndrome e incluem o tumor de Wilms⁽²⁵⁾ e o hepatoblastoma⁽²⁶⁾.

Fisiopatogenia

É importante salientar que as anormalidades apresentadas pelos pacientes são decorrentes do material genético adicional do cromossomo 18, existindo controvérsia na literatura em relação à região crítica para a síndrome⁽²⁷⁾. Por exemplo, a região 18q21.1→qter é considerada crítica por alguns autores, pois sua duplicação seria suficiente para resultar no fenótipo da SE⁽²⁸⁾. Outros, por sua vez, consideram a região proximal a 18q12 como crítica. Segundo Boghosian-Sell *et al*, haveria duas regiões críticas, uma proximal (18q12→q21.2) e uma distal (18q22.3→qter), que trabalhariam juntas para produzir o fenótipo típico da trissomia do cromossomo 18⁽²⁷⁾.

O fenótipo não específico mais leve em pacientes com mosaïcismo parece estar relacionado à proporção de células normais presentes no corpo do indivíduo afetado. No entanto, alguns autores não têm observado esta associação. Em algumas situações, os pacientes com trissomia do cromossomo 18 podem apresentar manifestações clínicas não usuais, o que torna o diagnóstico da síndrome um desafio⁽¹⁸⁾. A discordância no fenótipo é também observada mesmo entre gêmeos monozigóticos⁽²⁹⁾.

Etiologia

Na SE, tal como em outras trissomias, a idade materna encontra-se aumentada^(6,9,13,17,30). Na literatura, parece não haver dúvidas de que este é o fator predisponente mais importante para a não disjunção dos cromossomos durante a divisão celular. A maioria dos casos de trissomia do cromossomo 18 ocorre devido a uma não disjunção meiótica *de novo* na meiose II materna. É interessante notar que, nas outras trissomias, os defeitos ocorrem mais comumente na meiose I⁽³¹⁾.

Anomalias cromossômicas do tipo translocações podem surgir como alterações novas (de novo) ou podem ser transmitidas ao longo de gerações de uma família. Por sua vez, o mosaïcismo cromossômico é sempre um evento pós-zigótico. Sua principal causa é uma não disjunção mitótica que pode ocorrer em qualquer etapa da embriogênese e do desenvolvimento do organismo⁽³²⁾.

Diagnóstico

O padrão clínico sindrômico da trissomia do cromossomo 18 é distinto e raramente confundido com outras condições. Marion *et al*⁽¹⁵⁾ chegaram a desenvolver um sistema de escores com a intenção de otimizar sua identificação no período neonatal. O objetivo foi criar um método que ajudasse o médico sem treinamento especializado em genética clínica e em dismorfologia a diferenciar recém-nascidos com a síndrome de outras crianças com anomalias congênitas múltiplas⁽¹⁵⁾.

O diagnóstico da SE é usualmente confirmado por meio do estudo cromossômico pelo exame de cariótipo, com detecção de trissomia completa ou parcial do cromossomo 18. Mais recentemente, outras técnicas, como a de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e a de hibridização genômica comparativa (CGH), vêm sendo utilizadas na detecção de pacientes com trissomia do cromossomo 18, especialmente em situações específicas, como no diagnóstico rápido em recém-nascidos e na detecção da síndrome no pré-natal. As primeiras descrições destas técnicas ocorreram na metade da década de 1980. Estudos pelo método de FISH podem ser utilizados também em tecidos fixados em formalina e embebidos em parafina⁽³³⁾. O sequenciamento das moléculas de DNA fetais no sangue materno vem também surgindo como uma forma acurada e não invasiva de diagnóstico pré-natal⁽³⁴⁾.

Cerca de 90 a 95% dos pacientes com SE apresentam uma constituição cromossômica com trissomia livre do cromossomo 18; menos de 10%, uma translocação envolvendo o cromossomo 18 e resultando em sua trissomia, ou um mosaïcismo, constituído cromossomicamente de uma linhagem composta por trissomia do cromossomo 18 associada, usualmente, a uma linhagem normal. Aneuploidia dupla, isto é, a presença de uma constituição com trissomia do cromossomo 18 associada com outra aneuploidia (como, por exemplo, do cromossomo X), é considerada rara.

As primeiras descrições de diagnóstico pré-natal da trissomia do cromossomo 18 ocorreram no início da década de 1970. Atualmente, a suspeita diagnóstica da SE no período pré-natal pode ser levantada pela ultrassonografia fetal (incluindo a realização da medida da translúcência nucal) das dosagens bioquímicas (como níveis reduzidos de gonadotrofina coriônica humana, alfa-fetoproteína e estriol não conjugado no soro materno durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez), e confirmada pela análise cromossômica fetal por meio de procedimentos como a punção das vilosidades coriônicas e a amniocentese⁽³⁵⁾.

A ecocardiografia fetal, especialmente quando realizada por volta das 20 semanas de gestação, pode detectar malformação cardíaca congênita, o que sugere a presença da trissomia do cromossomo 18. É tida como um exame primordial para diagnosticar a síndrome, pois o achado ultrassonográfico de cardiopatia congênita é considerado o mais sensível para o diagnóstico de trissomia do cromossomo 18 após as 16 semanas de gravidez. Outras manifestações comuns relatadas na gestação podem ser observadas no Quadro 2. Segundo Viora *et al*, a análise ultrassonográfica moderna tem alta sensibilidade (chega a ser superior a 90%) para detectar fetos com esta síndrome⁽³⁶⁾. Szigeti *et al* referem que a autópsia perinatal é capaz de prover informação adicional em muitos casos de fetos com SE, o que auxiliaria no diagnóstico⁽³⁷⁾.

No Brasil, a identificação dos pacientes com trissomia do cromossomo 18 durante o pré-natal é importante, especialmente para planejar o nascimento, uma vez que a interrupção da gravidez não é permitida por lei (existe autorização apenas para casos de risco de morte da mãe ou quando houver violência sexual)⁽³⁸⁾.

Quadro 2 - Anormalidades detectadas por meio do ultrassom pré-natal em fetos com trissomia de cromossomo 18, baseado em Viora *et al*⁽³⁶⁾

Anormalidades detectadas pelo ultrassom
Polidrâmnio/oligodrâmnio
Retardo de crescimento intrauterino
Artéria umbilical única
Sistema nervoso central
Cabeça de formato anormal (em forma de morango ou limão)
Malformação de Dandy-Walker
Cistos de plexo coroide
Defeitos de fechamento do tubo neural
Micrognatia
Higroma cístico ou linfangiectasia
Onfalocele
Atresia de esôfago
Cardiopatias congênicas
Anomalias renais
Anormalidades de membros
Mãos cerradas com sobreposição do dedo indicador
Anormalidades do raio radial
Pés em mata-borrão
Pé torto congênito

A frequência de partos cesáreos é bastante elevada em gestações de conceptos com SE, oscilando entre 48 e 90%^(6,9,12,13,23,30), sendo que existem estudos salientando especificamente este fato⁽¹²⁾. Chama a atenção a existência de poucas descrições de complicações maternas durante a gestação na literatura. A pré-eclâmpsia é relatada em 12,5 a 17% das gestantes de fetos portadores de SE^(17,22,30). Crianças com SE também frequentemente nascem prematuras, apresentando baixo peso e escores inferiores de Apgar no primeiro e quinto minutos^(6,9,13,17,21,30).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da SE é relativamente amplo, e inclui principalmente condições como a sequência de acinesia fetal, algumas vezes chamada de síndrome de Pena-Shokeir do tipo I, e a síndrome de Patau. Devido às anormalidades das mãos, alguns casos podem ser confundidos com a chamada artrogripose distal do tipo 1. Outras condições a serem consideradas no diagnóstico diferencial devido à sobreposição de algumas malformações são: a síndrome, anteriormente denominada associação, CHARGE (*Coloboma, congenital Heart defects, choanal Atresia, Retardation of growth, Genital e Ear abnormalities*) e a associação VACTERL (*Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac malformations, Tracheoesophageal fistula with Esophageal atresia, Renal dysplasia, and Limb anomalies*).

Prognóstico

A maioria dos fetos portadores de trissomia do cromossomo 18 não chega ao termo, ou seja, acaba indo a óbito durante a vida embrionária e fetal. As crianças que nascem apresentam um prognóstico bastante reservado. A mediana de sobrevivência entre nascidos vivos relatada na literatura tem usualmente variado entre 2,5 e 14,5 dias. De forma geral, dos recém-nascidos afetados, 55 a 65% vão a óbito na primeira semana de vida, 90% ao redor de seis meses e apenas 5 a 10% estarão vivos ao final do primeiro ano^(5-11,13,24,30,39-41), como visto no Tabela 1.

Os achados de Lin *et al*⁽¹³⁾ sugerem, em concordância com Weber⁽¹¹⁾, Carter *et al*⁽⁵⁾, Baty *et al*⁽²¹⁾, Root e Carey⁽⁸⁾, Embleton *et al*⁽⁹⁾, Rasmussen *et al*⁽¹⁰⁾ e Niedrist *et al*⁽²⁴⁾, que indivíduos do sexo feminino com SE têm mais chances de nascerem vivos e sobreviverem por um período mais longo que os do sexo masculino. Por outro lado, alguns casos de SE parecem ter uma sobrevivência maior relacionada ao fato de apresentarem constituição cromossômica com mosaïcismo⁽¹⁰⁾.

Tabela 1 - Sobrevida de nascidos vivos com trissomia do cromossomo 18 em diversas idades pós-natais em estudos realizados em diferentes países

Autor	Weber ⁽¹¹⁾	Carter et al ⁽⁵⁾	Young et al ⁽⁶⁾	Young Goldstein e Nielson ⁽⁷⁾	Root e Carey ⁽⁸⁾	Embleton et al ⁽⁹⁾	Brewer et al ⁽³⁹⁾	Rasmussen et al ⁽¹⁰⁾	Niedrist et al ⁽²⁴⁾	Lin et al ⁽¹³⁾	Imataka et al ⁽⁴⁰⁾	Hsiao et al ⁽⁴¹⁾	Rosa et al ⁽³⁰⁾
n	192	43	21	76	64	34	84	114	161	39	179	31	31
País	EUA	Austrália	Reino Unido	Dinamarca	EUA	Inglaterra	Escócia	EUA	Suíça	Taiwan	Japão	Taiwan	Brasil
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Nascimento	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1 dia	98	60	67	60	86	70	88	86	68	95	85	90	-
1 semana	89	35	32	44	45	-	43	63	40	46	69	58	-
2 semanas	81	15	-	32	41	-	-	50	31	27	-	45	-
1 mês	72	11	18	21	34	15	25	39	22	16	-	32	52
2 meses	53	8	-	-	22	-	-	30	17	11	36	14	32
3 meses	38	5	-	-	20	6	-	21	14	5	-	-	23
4 meses	30	-	-	-	14	-	-	19	12	5	-	-	19
5 meses	23	-	0	-	9	-	-	12	9	3	-	-	-
6 meses	13	5	-	3	9	-	-	11	9	3	18	10	13
1 ano	8	4	-	-	5	0	2	8	6	3	9	6	6
2 anos	5	0	-	-	5	-	-	-	4	3	-	6	3
3 anos	3	-	-	-	5	-	-	-	3	3	-	3	-
4 anos	2	-	-	-	5	-	-	-	2	3	-	-	-
5 anos	1	-	-	-	3	-	-	-	2	3	-	-	-
6 anos	0,3	-	-	-	3	-	-	-	1	3	-	-	-
Mediana da SV (dias)	70	5	2,5	6	4	3	6	14,5	4	6	ND	12	31

n: tamanhos amostrais; EUA: Estados Unidos da América; SV: sobrevida; ND: não determinado.

No entanto, a sobrevida em longo prazo (em alguns casos, superior à segunda década de vida) é bem documentada, mesmo na ausência de mosaïcismo, especialmente em estudos não populacionais (na sua maioria, relatos de caso). Entretanto, destaca-se que estes pacientes usualmente apresentam um importante atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e são altamente dependentes de suas famílias⁽⁴²⁾.

Tanigawa *et al* verificaram que alguns achados ultrassonográficos estariam associados a uma sobrevida inferior a um mês de vida⁽⁴³⁾. Estes consistiram de polidrâmio grave, ausência de fluido no estômago, anomalia cardíaca grave e sexo masculino. A idade gestacional no momento do nascimento parece ser também um fator potencial que afetaria a sobrevida^(8,10,24). Alguns estudos mais recentes mostram índices de sobrevida menores do que os mais antigos, possivelmente pelo fato de que crianças nascidas com SE tenham recebido menos cuidados agressivos devido à expectativa de que deveriam ir precocemente ao óbito⁽¹⁰⁾.

Adicionalmente, estudos mais antigos mostram que a presença de cardiopatia congênita parece não afetar a sobrevida de pacientes com a síndrome^(9,10). Mais recentemente, Niedrist *et al* também verificaram, em uma coorte suíça, que os problemas cardíacos têm pouca ou nenhuma influência na duração da sobrevida⁽²⁴⁾. No passado, a apneia e o não investimento em intervenções terapêuticas eram considerados as maiores causas de óbito⁽⁹⁾. Entretanto, de acordo com Kaneko *et al*, pacientes com idade maior do que um mês frequentemente vão a óbito devido a problemas relacionados à cardiopatia congênita (a apneia é uma causa frequente em neonatos com menos de uma semana de vida)⁽⁴⁴⁾. Porém, estudos recentes indicam que as cardiopatias congênitas são as principais causas de óbito em pacientes tratados com cuidados intensivos^(23,45). Assim, o manejo intensivo, incluindo a realização de cirurgia cardíaca, poderia melhorar a sobrevida de pacientes com a síndrome⁽⁴⁵⁾. Neste sentido, estudos que avaliaram pacientes submetidos tratamento neonatal intensivo encontraram medianas de sobrevida superiores às usuais, que variam de 152,5 a 238 dias^(23,45).

A cirurgia cardíaca é raramente realizada em pacientes com esta síndrome. Entretanto, sua indicação tem crescido nos últimos anos. Isso parece se associar às atitudes recentes de profissionais de saúde quanto a neonatos com SE, que estão mudando para uma posição de mais respeito à autonomia dos pais na decisão do tratamento a ser realizado⁽⁴⁴⁾. Até o momento, não existe um critério bem definido para indicar a cirurgia cardíaca neste grupo de pacientes. A maioria dos indivíduos sobrevive às cirurgias paliativas e corretivas.

Entretanto, o risco de complicações associadas com o tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas é alto, como é o risco de morte precoce por outras causas⁽⁴⁶⁾. Dessa forma, como colocado por Yamagishi, diretrizes para o tratamento destes pacientes são necessárias⁽⁴⁶⁾.

A cirurgia cardíaca pode melhorar a expectativa de vida, facilitar a alta do hospital e ampliar a qualidade de vida do paciente e de sua família⁽⁴⁶⁾. Porém, é importante notar que algumas limitações nos estudos que indicam tais resultados, como o tamanho da amostra e a seleção de pacientes com defeitos cardíacos e extracardíacos menos graves^(44,46,47). Yamagishi⁽⁴⁶⁾ e Muneuchi *et al*⁽⁴⁷⁾ referem que a cirurgia cardíaca poderia ser importante para determinados indivíduos, de forma que tal procedimento deva ser cuidadosamente individualizado. Entretanto, poucos estudos descrevem a eficácia da cirurgia cardíaca e a qualidade de vida posterior, no seguimento em longo prazo de pacientes com SE⁽⁴⁷⁾. Desse modo, ainda não está claro se a cirurgia cardíaca melhora o prognóstico de tais indivíduos⁽⁴⁶⁾. Os pacientes apresentam também vários fatores de risco para desenvolver sepse, considerada uma importante causa de óbito, os quais incluem baixo peso ao nascimento, prematuridade, malformações múltiplas associadas e tempo prolongado de permanência na unidade neonatal, o que requer procedimentos invasivos que favorecem a instalação de quadro infeccioso.

No Brasil não existem normas legais específicas sobre a reanimação cardiovascular de recém-nascidos com SE em sala de parto ou na internação hospitalar. Contudo, segundo o Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria⁽⁴⁸⁾, no caso de malformações congênitas é necessário ter a comprovação diagnóstica antenatal e considerar a vontade dos pais e os avanços terapêuticos existentes para decidir quanto à conduta em sala de parto. A conduta de 'esperar e ver' para então iniciar a reanimação deve ser abandonada, pois retardar o início dos procedimentos pode resultar em um recém-nascido com lesão, por exemplo, pela hipotensão e hipoxemia, o que aumentaria ainda mais sua morbidade e mortalidade. Como descrito por Rosa *et al*⁽³⁰⁾, o diagnóstico pré-natal da SE em nosso meio é ainda inadequado, resultando em importantes implicações sobre o manejo destes pacientes. Na sua série consecutiva de 31 pacientes avaliados em um hospital de referência do Sul do Brasil, Rosa *et al*⁽³⁰⁾ verificaram que nenhum deles foi diagnosticado no pré-natal.

É interessante que a opção por reanimação cardiovascular poderia ser influenciada, por exemplo, por fatores culturais.

Hsiao *et al*⁽⁴¹⁾, avaliando pacientes nascidos em Taiwan entre 1991 e 2006, não encontraram diferenças na sobrevivência entre ambos os sexos em indivíduos com SE, sendo que atribuíram esta observação à maior falta de consentimento para ressuscitação das crianças do sexo feminino por parte das famílias (lembrando que o sexo masculino é mais favorecido do que o feminino em famílias tradicionais chinesas).

Aconselhamento genético

As definições diagnóstica e etiológica da síndrome são importantes não só para o adequado manejo clínico destes indivíduos, como também para o correto aconselhamento genético a ser ministrado à família. Nos casos de trissomia livre do cromossomo 18, não existe indicação da avaliação citogenética dos pais, pois esta anormalidade, como exposto, é decorrente de um fenômeno de não disjunção durante a gametogênese. Alguns autores sugerem um discreto aumento do risco em futuras gestações, mesmo para outras trissomias potencialmente viáveis, sendo que certas mulheres apresentariam uma predisposição a um número maior de erros meióticos em geral. No entanto, a recorrência da mesma trissomia em outro filho é raramente relatada na literatura, sendo seu risco considerado virtualmente desconhecido. Alguns estudos colocam que este risco seria de 0,5% ou inferior a 1%⁽²¹⁾. Tais estudos se basearam principalmente no risco para a não disjunção, calculado empiricamente para a trissomia do cromossomo 21.

Uehara *et al* verificaram que nenhuma das 170 mulheres com uma criança com trissomia do cromossomo 18 teve outro feto com tal alteração⁽⁴⁹⁾. Entretanto, deve-se lembrar sempre

do aumento do risco de concepção de fetos trissômicos com o avanço da idade materna. Além disso, não se pode descartar a possibilidade, principalmente nos casos recorrentes, da presença de mosaicismos gonadais.

Por sua vez, nos casos de trissomia do cromossomo 18 por translocação, indica-se o estudo cromossômico dos pais para verificar se um deles é portador de rearranjo cromossômico equilibrado. Se isso ocorrer, o risco de recorrência para o casal torna-se maior e depende do tipo de alteração cromossômica envolvida. Porém, se os cariótipos dos pais são normais, assume-se que a ocorrência da SE na criança tenha acontecido por uma mutação nova (*de novo*), embora não se possa descartar a possibilidade de mosaicismos germinativos.

Conclusões

O conhecimento do quadro clínico e do prognóstico dos pacientes com a SE tem grande importância no que diz respeito aos cuidados neonatais e à decisão de instituir ou não tratamentos invasivos, tais como a intervenção cirúrgica e a reanimação cardiorrespiratória. A rapidez na confirmação do diagnóstico é importante para a tomada de decisões referentes às condutas médicas. Muitas vezes, as intervenções são realizadas em condições de emergência, sem oportunidade de reflexão ou discussão, envolvendo questões médicas e éticas difíceis.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela bolsa de estudos recebida.

Referências bibliográficas

1. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1:787-90.
2. Smith DW. Autosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:1055-77.
3. Patau K. The identification of individual chromosomes, especially in man. *Am J Hum Genet* 1960;12:250-76.
4. Smith DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL. A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J Pediatr* 1960;57:338-45.
5. Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counseling and clinical paediatrics. *Clin Genet* 1985;27:59-61.
6. Young ID, Cook JP, Mehta L. Changing demography of trisomy 18. *Arch Dis Child* 1986;61:1035-6.
7. Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 1988;34:366-72.
8. Root S, Carey JC. Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1994;49:170-4.
9. Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F38-41.
10. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003;111:777-84.
11. Weber WW. Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 1967;19:369-77.
12. David TJ, Glew S. Morbidity of trisomy 18 includes delivery by caesarean section. *Lancet* 1980;2:1295.
13. Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH *et al*. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet A* 2006;140:945-51.
14. Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Rousson V, Schinzel A. Trisomy 18: changes in sex ratio during intrauterine life. *Am J Med Genet A* 2006;140:2365-7.

15. Marion RW, Chitayat D, Hutcheon RG, Neidich JA, Zackai EH, Singer LP *et al.* Trisomy 18 score: a rapid, reliable diagnostic test for trisomy 18. *J Pediatr* 1988;113:45-8.
16. Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet* 1978;15:48-60.
17. Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, Morimatsu M, Fukuda S, Nishimi Y *et al.* Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 1989;9:445-57.
18. Zen PR, Rosa RF, Rosa RC, Dale Mulle L, Graziadio C, Paskulin GA. Unusual clinical presentations of patients with Patau and Edwards syndromes: a diagnostic challenge? *Rev Paul Pediatr* 2008;26:295-9.
19. Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development. *Am J Med Genet* 1994;49:189-94.
20. Bettio D, Levi Setti P, Bianchi P, Grazioli V. Trisomy 18 mosaicism in a woman with normal intelligence. *Am J Med Genet A* 2003;120A:303-4.
21. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994;49:175-88.
22. Moerman P, Fryns JP, Goddeeris P, Lauweryns JM. Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. *J Genet Hum* 1982;30:17-38.
23. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet A* 2006;140:937-44.
24. Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Schinzel A. Survival with trisomy 18 – data from Switzerland. *Am J Med Genet A* 2006;140:952-9.
25. Anderson CE, Punnett HH, Huff V, de Chadarévian JP. Characterization of a Wilms tumor in a 9-year-old girl with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2003;121:52-5.
26. Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T. Hepatoblastoma associated with trisomy 18 syndrome: a case report and a review of the literature. *Pediatr Int* 2001;43:302-5.
27. Boghosian-Sell L, Mewar R, Harrison W, Shapiro RM, Zackai EH, Carey J *et al.* Molecular mapping of the Edwards syndrome phenotype to two noncontiguous regions on chromosome 18. *Am J Hum Genet* 1994;55:476-83.
28. Mewar R, Kline AD, Harrison W, Rojas K, Greenberg F, Overhauser J. Clinical and molecular evaluation of four patients with partial duplications of the long arm of chromosome 18. *Am J Hum Genet* 1993;53:1269-78.
29. Schlessel JS, Brown WT, Lysikiewicz A, Schiff R, Zaslav AL. Monozygotic twins with trisomy 18: a report of discordant phenotype. *J Med Genet* 1990;27:640-2.
30. Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, de Moraes FN, Graziadio C, Zen PR *et al.* Trisomy 18: experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1529-35.
31. Bugge M, Collins A, Petersen MB, Fisher J, Brandt C, Hertz JM *et al.* Non-disjunction of chromosome 18. *Hum Mol Genet* 1998;7:661-9.
32. Paskulin GA, Lorenzen MB, Rosa RF, Graziadio C, Zen PR. Importance of the fibroblast chromosomal analysis in suspected cases of mosaicism: experience of a clinical genetics service. *Rev Paul Pediatr* 2011;29:73-9.
33. Isaksen CV, Ytterhus B, Skarsvåg S. Detection of trisomy 18 on formalin-fixed and paraffin-embedded material by fluorescence in situ hybridization. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:249-55.
34. Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011;6:e21791.
35. Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeve I, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:488-92.
36. Viora E, Zamboni C, Mortara G, Stillavato S, Bastonero S, Errante G *et al.* Trisomy 18: fetal ultrasound findings at different gestational ages. *Am J Med Genet A* 2007;143:553-7.
37. Szigeti Z, Csapó Z, Joó J, Pete B, Papp Z, Papp C. Quality control of prenatal sonography in detecting trisomy 18. The value of perinatal autopsy. *Early Hum Dev* 2007;83:505-9.
38. Diniz D. Selective abortion in Brazil: the anencephaly case. *Dev World Bioeth* 2007;7:64-7.
39. Brewer CM, Holloway SH, Stone DH, Carothers AD, FitzPatrick DR. Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet* 2002;39:e54.
40. Imataka G, Nitta A, Suzumura H, Watanabe H, Yamanouchi H, Arisaka O. Survival of trisomy 18 cases in Japan. *Genet Couns* 2007;18:303-8.
41. Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN, Chiu HY, Chang WC. Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18. *Pediatr Neonatol* 2009;50:147-51.
42. Shanske AL. Trisomy 18 in a second 20-year-old woman. *Am J Med Genet A* 2006;140:966-7.
43. Tanigawa T, Nakayama D, Miura K, Miura S, Shimada T, Masuzaki H. Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. *Prenat Diagn* 2007;27:1039-44.
44. Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, Yoda H, Tsuchiya K, Nakajima Y *et al.* Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009;30:729-34.
45. Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, Yoda H, Kanetaka Y, Nakajima Y *et al.* Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1372-80.
46. Yamagishi H. Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:217-9.
47. Muneuchi J, Yamamoto J, Takahashi Y, Watanabe M, Yuge T, Ohno T *et al.* Outcomes of cardiac surgery in trisomy 18 patients. *Cardiol Young* 2011;21:209-15.
48. Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria: Conduas 2011 [cited 2012 Dec 05]. Available from: <http://www.sbp.com.br/pdfs/PRN-SBP-ReanimacaNeonatal-2011-24jan11.pdf>
49. Uehara S, Yaegashi N, Maeda T, Hoshi N, Fujimoto S, Fujimori K *et al.* Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45,X in 1,076 Japanese mothers. *J Obstet Gynaecol Res* 1999;25:373-9.