

Diagnóstico pré-natal das genodermatoses* *Prenatal diagnosis of genodermatoses**

Maria Carolina de Abreu Sampaio¹Zilda Najjar Prado de Oliveira²Javier Miguelez³

Resumo: O diagnóstico pré-natal está indicado para algumas genodermatoses graves, como a epidermólise bolhosa distrófica recessiva e a epidermólise bolhosa junctional. A biópsia de pele fetal foi introduzida em 1980, mas não pode ser realizada antes da 15ª semana de gestação. A análise do DNA fetal é método preciso e pode ser realizado mais precocemente na gestação. No entanto, deve-se conhecer a base molecular da genodermatose, e é essencial determinar a mutação e/ou marcadores informativos nas famílias com criança previamente afetada. O DNA fetal pode ser obtido pela biópsia da vilosidade coriônica ou amniocentese. O diagnóstico genético pré-implantação tem surgido como alternativa que dispensa a interrupção da gestação. Essa técnica, que envolve fertilização *in vitro* e teste genético do embrião, vem sendo realizada para genodermatoses em poucos centros de referência. A ultra-sonografia é exame não invasivo, mas tem uso limitado no diagnóstico pré-natal de genodermatoses. A ultra-sonografia tridimensional geralmente estabelece o diagnóstico tardiamente na gestação, e há apenas relatos anedóticos de diagnóstico pré-natal de genodermatoses usando esse método.

Palavras-chave: Amniocentese; Amostra da vilosidade coriônica; Diagnóstico pré-implantação; Diagnóstico pré-natal; Doenças genéticas inatas; Ultra-som

Abstract: *Prenatal diagnostic testing is indicated for some severe genodermatoses, such as recessive dystrophic epidermolysis bullosa and junctional epidermolysis bullosa. Fetal skin biopsy was introduced in 1980, but it cannot be performed before 15th gestational week. Fetal DNA analysis is a precise method and can be performed earlier in pregnancy. However, the molecular basis of the genodermatoses must be known and it is essential to determine the gene mutations and/or informative markers in the families with a previously affected child. Fetal DNA can be obtained by chorionic villus sampling or amniocentesis. Preimplantation genetic diagnosis is an alternative approach obviating the need for termination of pregnancy. It involves in vitro fertilization and genetic testing of embryos. However, this technique has been performed for genodermatoses in only a few reference centers. Ultrasonography is a non-invasive test, but has a limited use in prenatal diagnosis of genodermatoses. Tridimensional ultrasonography usually establishes diagnosis late in pregnancy and there are only anecdotal reports of prenatal diagnosis of genodermatoses using this method.*

Keywords: *Amniocentesis; Chorionic villi sampling; Genetic diseases, inborn; Preimplantation diagnosis; Prenatal diagnosis; Ultrasonography*

Aprovado pelo Conselho editorial para publicação em 03.08.2007.

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse : Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding : None

¹ Mestranda em Ciências do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil. Médica assistente do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro – Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC) – Campinas (SP), Brasil.

² Professora doutora do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Mestre em Medicina do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

©2007 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

As genodermatoses constituem um grupo heterogêneo de doenças que afetam única ou principalmente a pele, com maior ou menor gravidade, hereditárias, embora nem sempre se manifestem ao nascimento.

Algumas genodermatoses são gravemente incapacitantes ou mesmo letais. Nesses casos, a família da criança afetada, além de presenciar o sofrimento decorrente da doença durante seu tempo de vida e, eventualmente, enfrentar o luto por sua perda, deve conviver com o risco de recorrência da doença em futura gestação.

Nesse contexto, em alguns países do hemisfério norte, o diagnóstico pré-natal das genodermatoses tem sido preconizado e vem sendo praticado nas últimas duas décadas. O benefício do diagnóstico pré-natal dessas afecções seria a interrupção da gestação, caso o feto seja acometido, ou a tranquilização do casal, caso o resultado seja negativo. Embora o diagnóstico pré-natal das genodermatoses tenha evoluído no que tange a sua precisão e segurança, ainda exige procedimento invasivo e, portanto, envolve pequeno risco de perda fetal.

Quando está indicado o diagnóstico pré-natal das genodermatoses?

O diagnóstico pré-natal está indicado quando o feto apresenta risco aumentado de ser acometido por genodermatoses graves (letais ou incapacitantes). A maioria dos casais que solicitam o diagnóstico pré-natal é portadora sadia de mutações de doença autossômica recessiva com história prévia de filho afetado. Menos frequentemente, o diagnóstico pré-natal é solicitado quando um dos pais é afetado por alguma genodermatose. O procedimento só é indicado após o casal ter passado em consulta para aconselhamento genético e ponderado os riscos e benefícios do diagnóstico pré-natal, optar, então, livre e esclarecidamente, pela realização do procedimento invasivo. É fundamental que o procedimento seja realizado por profissional habilitado em medicina fetal, em centro terciário que conte com os recursos necessários para analisar adequadamente o material fetal e fornecer diagnóstico preciso e definitivo.

As principais genodermatoses para as quais está indicado o diagnóstico pré-natal são os tipos graves de epidermólise bolhosa (EB) e de ictioses. As indicações mais comuns são a epidermólise bolhosa juncional do tipo Herlitz e a epidermólise bolhosa distrófica recessiva.¹

Métodos para o diagnóstico pré-natal

Vários métodos foram desenvolvidos desde a década de 1980 para o diagnóstico pré-natal das genodermatoses. Alguns ainda são utilizados, outros são pouco ou não mais indicados, devido aos riscos inerentes ou à dificuldade de realização.

Biópsia de pele fetal

A biópsia de pele fetal foi introduzida no início

dos anos 80. A princípio era realizada sob visão fetoscópica, o que exigia cânula calibrosa e excessiva manipulação. Atualmente dispensa fetoscopia, sendo guiada apenas por ultra-som. O procedimento consiste na introdução de cânula ou agulha na cavidade amniótica, que é direcionada para a região das nádegas, dorso ou tórax fetal. É introduzido fórcepe de biópsia no interior da cânula ou agulha, e são retirados de três a quatro fragmentos de pele englobando toda a sua espessura. Os fragmentos em geral são analisados por microscopia óptica e/ou eletrônica. O mapeamento por imunofluorescência indireta (*immunomapping*) usando anticorpos contra antígenos do penfigóide bolhoso (antiBP 180), colágeno IV, laminina-5, colágeno tipo VII, entre outros, pode complementar a microscopia óptica e a microscopia eletrônica na investigação das diversas formas de EB.²⁻⁴ No albinismo oculocutâneo, o fragmento deve ser retirado de áreas pilosas, como couro cabeludo e sobrancelhas. Nessa doença, além do estudo ultra-estrutural, é usado também método imuno-histoquímico para análise da atividade da tirosinase.¹

A biópsia de pele fetal pode ser realizada a partir da 15ª semana de gestação, embora, no caso das ictioses, seja preferível realizá-la a partir da 19ª semana, uma vez que as anormalidades ultra-estruturais estão frequentemente ausentes antes dessa idade gestacional.⁵ O risco de perda fetal, na maior série relatada na literatura (n = 191), foi de 1,05%, e, em cerca de 3% dos casos, houve queixa de perda de líquido amniótico, que, à exceção de um caso, cessou espontaneamente.¹

Na última década, a biópsia de pele fetal foi sendo substituída pela análise do DNA fetal, que permite resultado mais precoce e preciso. Entretanto, a biópsia de pele tem a grande vantagem de não exigir estudo molecular dos pais e do filho afetado (caso-índice) e dispensando a necessidade de sondas específicas de DNA. Assim, ainda é opção nos casos em que a mutação não pode ser identificada e em que marcadores de *linkage* não estejam disponíveis.⁶ Vale lembrar que a maioria dessas doenças é rara, que um grande número de mutações em diferentes segmentos do gene envolvido podem resultar na mesma doença e que múltiplos genes podem estar envolvidos. Assim sendo, a análise do DNA fetal ainda está restrita a poucos centros de referência internacionais, que concentram pesquisa de ponta.

Análise do DNA fetal

Na última década, houve grande avanço na identificação das bases moleculares das genodermatoses mais frequentes.⁷ O grande benefício da análise do DNA fetal é propiciar diagnóstico precoce. O procedimento de escolha é a biópsia de vilos coriais, que envolve a introdução de fina agulha no interior da placenta, com aspiração de fragmentos de vilosidades coriônicas, realizado entre

11 e 14 semanas de gestação. Após esse período o método de escolha é a amniocentese, que envolve a introdução da agulha no interior da cavidade amniótica. Ambos os procedimentos elevam o risco basal de perda fetal em cerca de 1%.⁸⁻¹¹ Outra opção para obtenção de material fetal é a cordocentese, que exige a introdução da agulha no interior da veia umbilical. Entretanto, por ser de execução mais tardia (acima de 20 semanas de gestação) e considerada mais invasiva, é cada vez menos usada. Outra vantagem da análise do DNA fetal em relação à biópsia de pele é que permite o diagnóstico de doenças que podem não ter manifestações cutâneas na vida intra-uterina. A grande desvantagem do diagnóstico pré-natal por meio da análise do DNA fetal é a necessidade de estudo molecular prévio. Com efeito, é importante que se obtenha previamente amostra de DNA do indivíduo afetado para seqüenciamento do gene envolvido e consequente determinação da mutação patogênica. Em caso da não-disponibilidade de material genético do caso-índice (por exemplo, por óbito) a mutação pode ser pesquisada diretamente no casal. A obtenção de DNA de ambos os pais também é importante para a exclusão de mutações *de novo*, de dissomia uniparental, de mosaicismo de células germinativas e de não-paternidade.¹ Geralmente as mutações são específicas para cada família e devem ser determinadas antes da gestação, já que o seqüenciamento do DNA pode durar vários meses. Utilizando estratégias que rastreiam as mutações mais comuns previamente descritas, a análise pode ser mais rápida; mesmo assim, pode demorar muitas semanas, o que inviabiliza o diagnóstico pré-natal.² Uma vez realizado o procedimento invasivo, o material pode ser analisado diretamente ou cultivado em meios específicos com o objetivo de aumentar a quantidade de DNA para propiciar múltiplas análises. Se a mutação no caso-índice for bem conhecida, o material (vilosidades coriônicas ou líquido amniótico) pode ser analisado diretamente. Nesse caso, o DNA é extraído do material, e um fragmento previamente determinado do gene envolvido é amplificado por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) com *primers* especificamente sintetizados. Em seguida, o DNA é submetido à ação de enzimas de restrição cuidadosamente selecionadas, de modo a resultar em fragmentos de tamanhos diferentes no caso de a mutação estar presente ou ausente, o que é facilmente reconhecido na eletroforese.

Atualmente, o diagnóstico genético de mais de 300 genodermatoses é possível por meio da análise do DNA fetal. Entretanto, nem todas essas doenças são suficientemente graves para justificar o diagnóstico pré-natal.² Em alguns centros de referência, o diagnóstico pré-natal molecular é utilizado rotineiramente, sobretudo nos casos de epidermólise bolhosa distrófica e juncional, para as quais já estão disponíveis roteiros diagnósticos específicos, a partir do conhecimento das mutações

mais comuns.^{12,13} O Quadro 1 exemplifica algumas das genodermatoses passíveis de diagnóstico molecular pré-natal, o tipo de herança mais comum e os genes envolvidos.^{3,13-31}

No caso da epidermólise bolhosa distrófica, o teste pré-natal pode ser feito por análise direta da mutação ou por marcadores indiretos de *linkage*,^{6, 32} já que envolve apenas o gene COL7A1 no *locus* cromossômico 3p21. Já a epidermólise bolhosa juncional, por representar grupo geneticamente heterogêneo com mutações envolvendo diferentes genes (LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6 e ITGB4), só pode ser testada por análise direta da mutação.²

Diagnóstico ultra-sonográfico

Algumas genodermatoses podem apresentar achados ultra-sonográficos durante a gestação, por vezes específicos e ilustrativos.³³ O ultra-som tridimensional pode revelar alterações morfológicas em genodermatoses como a ictiose harlequin, a síndrome de Neu-Laxona e também em outras ictioses.^{1,34} Embora interessante, a ultra-sonografia bi ou tridimensional ainda tem valor limitado no diagnóstico pré-natal das genodermatoses, pois os relatos descritos na literatura são tardios (no terceiro trimestre da gestação) e têm caráter anedótico.^{35,36} A grande vantagem da ultra-sonografia seria evitar ou limitar o número de procedimentos invasivos. Mas não há estudos na literatura que avaliem o valor preditivo negativo da ausência de achados patológicos ao ultra-som, e há grande probabilidade de que, além de tardio, seu valor seja baixo.

Diagnóstico genético pré-implantação

O diagnóstico genético pré-implantação envolve reprodução assistida (fertilização *in vitro*) e análise de célula única do embrião, retirada no estágio de mórula, que é formado por aproximadamente oito células. O DNA dessa célula é extraído e analisado após amplificação pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR). A análise do DNA dessa célula pressupõe os mesmos requisitos mencionados para o diagnóstico genético pós-implantação (caso-índice estudado, mutação conhecida, disponibilidade de sondas específicas). No caso de doenças ligadas ao X, em vez da PCR, a hibridização com marcadores fluorescentes *in situ* (Fish), dirigidos a trechos cromossômicos específicos dos cromossomos X e Y, pode determinar o sexo fetal. Somente os embriões geneticamente selecionados são implantados. Assim, evita-se a realização de procedimento invasivo na gestação. Além disso, essa técnica tem a grande vantagem de dispensar a interrupção da gestação, o que a torna um método eticamente mais aceitável para muitos casais,³⁷ além de não ser ilegal no Brasil. As principais desvantagens são o elevado custo, a possibilidade de resultado falso-negativo, o estresse emocional e os riscos envolvi-

QUADRO 1: Algumas genodermatoses nas quais foi relatado o diagnóstico pré-natal por análise do DNA

Doença	Tipo de herança	Genes envolvidos	Referência
Epidermólise bolhosa distrófica dominante	AD	COL7A1	Klingberg et al. ¹⁴
Epidermólise bolhosa distrófica recessiva	AR	COL7A1	Hovnanian et al. ¹⁵
Epidermólise bolhosa junctional do tipo Herlitz	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	McGrath et al. ¹⁶ /Vailly et al. ¹⁷ /Christiano et al. ¹³
Epidermólise bolhosa junctional com atresia de piloro	AR	ITGB4, ITGA6	Ashton et al. ¹⁸
Epidermólise bolhosa simples (Dowling-Meara)	AD	KRT14, KRT5	Rugg et al. ³
Ictiose lamelar	AR	TGM1	Schorderet ¹⁹
Eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa (hiperqueratose epidermolítica)	AD	KRT1, KRT10	Rothnagel et al. ²⁰
Albinismo oculocutâneo (tirosinase negativo, OCA1A)	AR	TYR	Shimizu et al. ²¹ /Falik-Borenstein et al. ²²
Síndrome de Sjögren-Larsson	AR	ALDH3A2	Sillen et al. ²³
Síndrome de Netherton	AD	SPINK5	Sprecher et al. ²⁴
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Rec. lig. X	WAS	Schwartz et al. ²⁵
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR	LYST	Diukman et al. ²⁶
Xeroderma pigmentoso, grupo de complementação A	AR	XPA	Yang et al. ²⁷
Sd de Ehlers Danlos tipo VI	AR	PLOD	Yeowell et al. ²⁸
Porfíria eritropoiética congênita	AR	UROS	Daikha-Dahmane et al. ²⁹
Sd da ectrodactilia, displasia ectodérmica, fenda labial e palatina	AD	TP63	South et al. ³⁰
Mucopolissacaridose (Hunter, tipo II)	?	IDS	Bunge et al. ³¹

AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; Rec. lig. X: recessiva ligada ao X; ?: não estabelecida

dos com as técnicas de reprodução assistida, além do risco de a gestação não evoluir até o termo, como ocorreu em parte significativa das genodermatoses nas quais esse método foi tentado.⁷ Em 25 anos de experiência, o St John's Institute of Dermatology, centro de referência inglês, realizou com sucesso apenas um diagnóstico pré-implantação em um casal com risco para a síndrome displasia ectodérmica-fragilidade cutânea.¹ Essa genodermatose envolve mutação no gene da placofilina-1, e a técnica para sua detecção pré-implantação foi desenvolvida por Thorhill *et al.* em 2000.³⁸ O diagnóstico pré-implantação também foi relatado em outras genodermatoses, como epidermólise bolhosa juncional do tipo Herlitz.^{2,39}

Diagnóstico pré-natal no Brasil

O diagnóstico genético pré-natal é realidade cotidiana no Brasil, sendo amplamente difundidos os procedimentos invasivos como a amniocentese e a biópsia de vilos coriais. A principal indicação para obtenção de material fetal no país é a pesquisa do cariótipo fetal, especialmente em casais com risco aumentado de anomalias cromossômicas (como, por exemplo, a síndrome de Down). A pesquisa de DNA fetal para o diagnóstico pré-natal das genodermatoses no Brasil é ainda pouco utilizada, devido à indisponibilidade de sondas

específicas para as mutações envolvidas (salvo em casos de estudos científicos pontuais). A biópsia de pele fetal embora indicada, é rara. O pequeno número desses procedimentos pode ser explicado pelas restrições éticas e legais à interrupção da gestação. Recentemente, decisões judiciais favoráveis à interrupção da gestação em casos de fetos anencéfalos reabriram a discussão da revisão do código penal, no que tange às malformações fetais, em especial, as letais.

No Brasil, a alternativa do diagnóstico pré-implantação parece ter maior aceitação, e o futuro aponta para uma maior utilização dessa técnica. O diagnóstico pré-implantação já está amplamente disponível em clínicas privadas para rastreamento de anomalias cromossômicas (pela técnica de Fish). Mas o elevado custo e a baixa disponibilidade de sondas específicas para doenças raras ainda limitam sua utilização para o diagnóstico de doenças gênicas, como as genodermatoses.

Conclusão

O diagnóstico pré-natal é uma opção em suspeita de genodermatose e outras doenças incapacitantes ou letais para o feto, para minimizar o sofrimento dos pais e da criança portadora, que terá sempre dificuldades para enfrentar a vida em sociedade. □

REFERÊNCIAS

1. Fasshi H, Eady RA, Mellerio JE, Ashton GH, Dopping-Hepenstal PJ, Denyer JE, et al. Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years' experience. *Br J Dermatol.* 2006;154:106-13.
2. Ashton GHS, Eady RAJ, McGrath JA. Prenatal diagnosis for inherited skin diseases. *Clin Dermatol.* 2000;18:643-8.
3. Rugg EL, Baty D, Shemanko CS, Magee G, Polak S, Bergman R, et al. DNA based prenatal testing for the skin blistering disorder epidermolysis bullosa simplex. *Prenat Diagn.* 2000;20:371-7.
4. Elenitsas R, Nousari CH, Seykora JT. Laboratory methods. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. *Lever's histopathology of the skin.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.65-6.
5. Holbrook KA, Smith LT, Elias S. Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. *Arch Dermatol.* 1993;129:1437-54.
6. Pfendner EG, Nakano A, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J. Prenatal diagnosis for epidermolysis bullosa: a study of 144 consecutive pregnancies at risk. *Prenat Diagn.* 2003;3:447-56.
7. Irvine AD, McLean WH. The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions. *Br J Dermatol.* 2003;148:1-13.
8. Ager RP, Oliver RW. The risks of mid-trimester amniocentesis, being a comparative, analytical review of the major clinical studies. Salford: Salford University; 1986. p. 197.
9. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. *Lancet.* 1989;1:1-6.
10. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet.* 1992;340:1237-44.
11. Ammala P, Hiilesmaa VK, Liukkonen S, Saisto T, Teramo K, von Koskull. Randomized trial comparing first-trimester transcervical chorionic villus sampling and second-trimester amniocentesis. *Prenat Diagn.* 1993;13:919-27.
12. Christiano AM, LaForgia S, Paller AS, McGuire J, Shimizu H, Uitto J. Prenatal diagnosis for recessive dystrophic epidermolysis bullosa in 10 families by mutation and haplotype analysis in the type VII collagen gene (COL7A1). *Mol Med.* 1996;2:59-76.
13. Christiano AM, Pulkkinen L, McGrath JA, Uitto J. Mutation-based prenatal diagnosis of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Prenat Diagn.* 1997;17:343-54.
14. Klingberg S, Mortimore R, Parkes J, Chick JE, Clague AE, Murrell D, et al. Prenatal diagnosis of dominant dystrophic epidermolysis bullosa, by COL7A1 molecular analysis. *Prenat Diagn.* 2000;20:618-22.
15. Hovnanian A, Hilal L, Blanchet-Bardon C, Bodemer C, de

- Prost Y, Stark CA, et al. DNA-based prenatal diagnosis of generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa in six pregnancies at risk for recurrence. *J Invest Dermatol.* 1995;104:456-61.
16. McGrath JA, Kivirikko S, Ciatti S, Moss C, Dunnill GS, Eady RA, et al. A homozygous nonsense mutation in the alpha 3 chain gene of laminin 5 (LAMA3) in Herlitz junctional epidermolysis bullosa: prenatal exclusion in a fetus at risk. *Genomics.* 1995;29:282-4.
 17. Vailly J, Pulkkinen L, Miquel C, Christiano AM, Gerecke D, Burgeson RE, et al. Identification of a homozygous one-basepair deletion in exon 14 of the LAMB3 gene in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa and prenatal diagnosis in a family at risk for recurrence. *J Invest Dermatol.* 1995;104:462-6.
 18. Ashton GH, Sorelli P, Mellerio JE, Keane FM, Eady RA, McGrath JA. Alpha 6 beta 4 integrin abnormalities in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Br J Dermatol.* 2001;144:408-14.
 19. Schorderet DE, Huber M, Laurini RN, Von Moos G, Gianadda B, Deleze G, et al. Prenatal diagnosis of lamellar ichthyosis by direct mutational analysis of the keratinocyte transglutaminase gene. *Prenat Diagn.* 1997;17:483-6.
 20. Rothnagel JA, Longley MA, Holder RA, Kuster W, Roop DR. Prenatal diagnosis of epidermolytic hyperkeratosis by direct gene sequencing. *J Invest Dermatol.* 1994;102:13-6.
 21. Shimizu H, Niizeki H, Suzumori K, Aozaki R, Kawaguchi R, Hikiji K, et al. Prenatal diagnosis of oculocutaneous albinism by analysis of the fetal tyrosinase gene. *J Invest Dermatol.* 1994;103:104-6.
 22. Falik-Borenstein TC, Holmes SA, Borochowitz Z, Levin A, Rosenmann A, Spritz RA. DNA-based carrier detection and prenatal diagnosis of tyrosinase-negative oculocutaneous albinism (OCA1A). *Prenat Diagn.* 1995;15:345-9.
 23. Sillen A, Holmgren G, Wadelius C. First prenatal diagnosis by mutation analysis in a family with Sjogren-Larsson syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17:1147-9.
 24. Sprecher E, Chavanas S, DiGiovanna JJ, Amin S, Nielsen K, Prendiville JS, et al. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and first case of prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol.* 2001;117:179-87.
 25. Schwartz M, Mibashan RS, Nicolaidis KH, Millar DS, Jenkins E, Rodeck CH, et al. First-trimester diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome by DNA markers. *Lancet.* 1989;9:405.
 26. Diukman R, Tanigawara S, Cowan MJ, Golbus MS. Prenatal diagnosis of Chediak-Higashi syndrome. *Prenat Diagn.* 1992;12:877-85.
 27. Yang Y, Ding B, Wang K, Bu D, Tu P, Zhu X. DNA-based prenatal diagnosis in a Chinese family with xeroderma pigmentosum group A. *Br J Dermatol.* 2004;150:1190-3.
 28. Yeowell HN, Walker LC, Farmer B, Heikkinen J, Myllyla R. Mutational analysis of the lysyl hydroxylase 1 gene (PLOD) in six unrelated patients with Ehlers-Danlos syndrome type VI: prenatal exclusion of this disorder in one family. *Hum Mutat.* 2000;16:90.
 29. Daikha-Dahmane F, Dommergues M, Nancy F, Gubler MC, Dumez Y, Gauthier E, et al. Congenital erythropoietic porphyria: prenatal diagnosis and autopsy findings in two sibling fetuses. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4:180-4.
 30. South AP, Ashton GH, Willoughby C, Ellis IH, Bleck O, Hamada T, et al. EEC (Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia, Clefing) syndrome: heterozygous mutation in the p63 gene (R279H) and DNA-based prenatal diagnosis. *Br J Dermatol.* 2002;146:216-20.
 31. Bunge S, Steglich C, Lorenz P, Beck M, Xu S, Hopwood JJ, et al. Prenatal diagnosis and carrier detection in mucopolysaccharidosis type II by mutation analysis. A 47,XXY male heterozygous for a missense point mutation. *Prenat Diagn.* 1994;14:777-80.
 32. McGrath JA, Dunnill MG, Christiano AM, Lake BD, Atherton DJ, Rodeck CH, et al. First trimester DNA-based exclusion of recessive dystrophic epidermolysis bullosa from chorionic villus sampling. *Br J Dermatol.* 1996;134:734-9.
 33. Soothill PW. Prenatal diagnosis of skin diseases. *Arch Dis Child.* 1988;63:1175-8.
 34. Bongain A, Benoit B, Ejnes L, Lambert JC, Gillet JY. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:82-5.
 35. Tongsong T, Chanprapaph P. Prenatal sonographic diagnosis of Ellis-van Creveld syndrome. *J Clin Ultrasound.* 2000;28:38-41.
 36. Sepulveda W, Sandoval R, Carstens E, Gutierrez J, Vasquez P. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: prenatal diagnosis by three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2003;22:731-5.
 37. Cameron C, Williamson R. Is there an ethical difference between preimplantation genetic diagnosis and abortion? *J Med Ethics.* 2003;29:90-2.
 38. Thornhill AR, Pickering SJ, Whittock NV, Caller J, Andritsos V, Bickerstaff HE, et al. Preimplantation genetic diagnosis of compound heterozygous mutations leading to ablation of plakophilin-1 (PKP1) and resulting in skin fragility ectodermal dysplasia syndrome: a case report. *Prenat Diagn.* 2000;20:1055-62.
 39. Cserhalmi-Friedman PB, Tang Y, Adler A, Krey L, Grifo JA, Christiano AM. Preimplantation genetic diagnosis in two families at risk for recurrence of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol.* 2000;9:290-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Maria Carolina de Abreu Sampaio
 Rua Bergamota, 388 / 33, Alto da Lapa.
 05468 000 - São Paulo - SP
 Tel.: (11) 3023-6294
 E-mail: mcasampaio@yahoo.com

Como citar este artigo: Sampaio MCA, Oliveira ZNP, Miguelez J. Diagnóstico pré-natal das genodermatoses. *An Bras Dermatol.* 2007;82(4):353-8

How to cite this article: Sampaio MCA, Oliveira ZNP, Miguelez J. Prenatal diagnosis of genodermatoses. *An Bras Dermatol.* 2007;82(4):353-8

An Bras Dermatol. 2007;82(4):353-8.