

UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL – UNISC
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
DISCIPLINA DE REPRODUÇÃO E EMBRIOLOGIA

DEFEITOS HUMANOS CONGÊNITOS

Wilson Junior Weschenfelder

Santa Cruz do Sul, novembro de 2002

1 ANOMALIAS CONGÊNITAS

Anomalias congênitas (*congenitus*, nascido com) são distúrbios do desenvolvimento presentes ao nascimento. Estes defeitos de nascença são a maior causa de mortalidade infantil e podem ser estruturais, funcionais, metabólicos, comportamentais ou hereditários.

Uma anomalia congênita é qualquer tipo de anomalia estrutural, entretanto, nem todas as variações do desenvolvimento são anomalias. As anomalias congênitas são de quatro tipos clinicamente significantes: malformação, perturbação, deformação e displasia.

Cerca de 3% de todas as crianças nascidas vivas tem uma anomalia importante óbvia. Anomalias adicionais são detectadas após ao nascimento; assim, cerca de 6% nas crianças de 2 anos de idade e de 8% nas de 5 anos. Outras anomalias (cerca de 2%) são detectadas mais tarde na vida. As anomalias congênitas podem ser únicas ou múltiplas e de menor ou maior significado clínico. As anomalias únicas de pouco significado estão presentes em cerca de 14% dos recém-nascidos. As anomalias congênitas não têm conseqüências médicas sérias

2 TERATOLOGIA

A teratologia é o ramo da ciência que estuda as causas, mecanismos e padrões do desenvolvimento anormal. Um conceito fundamental da teratologia é o de que certos estágios do desenvolvimento embrionário são mais vulneráveis à perturbação que outros. Até 1940, acreditava-se que as membranas extra-embrionárias fetais (âmnio e córion) e as paredes abdominais e uterinas da mãe protegiam os embriões dos agentes ambientais, como drogas e vírus. Mas posteriormente descobriu-se que um agente ambiental (vírus da rubéola) podia produzir perturbações graves do desenvolvimento, como catarata, se estivesse presente durante o período crítico do desenvolvimento dos olhos, coração e ouvidos. Anos após, também foi chamada atenção para o papel das drogas no desenvolvimento dos defeitos de nascença humanos, como por exemplo a anomalia grave dos membros e perturbações do desenvolvimento causadas pela talidomida durante o início da gestação.

As causas das anomalias congênicas são divididas em:

- fatores genéticos, como anormalidades cromossômicas
- fatores ambientais, como drogas e vírus

No entanto, muitas anomalias congênicas comuns são causadas por fatores genéticos e ambientais atuando em conjunto, a herança multifatorial.

Em 50 a 60% das anomalias congênicas, as causas são desconhecidas; 20 a 25% são de herança multifatorial; 6 a 7% de anormalidades cromossômicas; 7 a 8 % de genes mutantes; e 7 a 10% de agentes ambientais.

As anomalias congênitas podem ser isoladas ou múltiplas e de maior ou menor significado clínico, onde as pequenas anomalias isoladas estão presentes em cerca de 14% dos recém-nascidos; 90% das crianças com três ou mais pequenas anomalias também têm um ou mais defeitos importantes, onde a maioria destas crianças morre durante o período neo-natal. Os grandes defeitos de desenvolvimento são muito mais comuns nos embriões iniciais (10 a 15%), mas a maioria destes aborta espontaneamente durante as primeiras 6 semanas. As anormalidades cromossômicas estão presentes em 50 a 60% dos conceptos abortados espontaneamente.

2.1 Anomalias causadas por fatores genéticos

Cerca de um terço de todos os defeitos congênitos e quase 85% das anomalias de causas conhecidas são causados por fatores genéticos. Qualquer mecanismo tão complexo como a mitose ou a meiose pode falhar ocasionalmente, promovendo assim, aberrações cromossômicas comuns e presentes em 6 a 7% dos zigotos.

Dois tipos de alterações ocorrem nos complementos cromossômicos: numéricas e estruturais. As alterações podem afetar os cromossomas sexuais e/ou os autossomas – cromossomas outros que não os sexuais. Em alguns dos casos, ambos os cromossomos são afetados. As pessoas com anormalidades cromossômicas usualmente têm fenótipos característicos, tais como características físicas de crianças com a síndrome de Down.

Fatores genéticos iniciam anomalias por meios bioquímicos ou outros, ao nível subcelular, celular e tecidual. Os mecanismos anormais iniciados por fatores genéticos podem ser idênticos ou semelhantes aos mecanismos causais iniciados por um teratígeno, uma droga, por exemplo.

2.1.1 Anormalidades Cromossômicas Numéricas

As aberrações numéricas dos cromossomas usualmente resultam na não-disjunção, um erro na divisão celular na qual um par de cromossomas ou duas cromátides de um cromossoma não se separam durante a mitose/meiose. Como resultado, o par de cromossomas ou cromátides vai para a célula-filha, enquanto a outra célula-filha não recebe nenhum. A não-disjunção pode ocorrer durante a gametogênese materna ou paterna.

Inativação dos Genes: durante a embriogênese, um dos dois cromossomas X das células somáticas femininas é aleatoriamente inativada e aparece como uma massa de cromatina sexual. A inativação do X significa que todas as células de uma portadora de uma doença ligada ao X, têm o gene causador da doença, quer no cromossoma X ativo, quer no cromossoma X inativo, representado pela cromatina sexual.

Aneuploidia e Poliploidia: as alterações do número de cromossomas representam a euploidia ou a poliploidia. A aneuploidia é qualquer desvio do número diplóide humano de 46 cromossomos. A causa principal de aneuploidia é a não-disjunção durante a divisão celular, resultando na distribuição desigual de um par de cromossomas homólogos para as células-filhas. Como resultado, as células do embrião podem ser hipodiplóides (45,X, como na síndrome de Turner), ou hiperdiplóides (usualmente 47, como na trissomia 21, ou síndrome de Down). Os embriões com monossomia – sem um cromossoma – usualmente morrem.

Síndrome de Turner

A incidência de 45,X, ou síndrome de Turner, nos recém-nascidos femininos é de aproximadamente 1 a cada 8.000 nascimentos vivos e somente cerca de 1% sobrevive.. Metade dos indivíduos afetados tem 45,X; a outra metade tem uma variedade de anormalidades de um cromossoma sexual. O fenótipo da síndrome de Turner é feminino e as características sexuais secundárias não se desenvolvem em 90% das meninas afetadas, tornando necessária a reposição hormonal.

A anormalidade da monossomia do cromossoma é a anormalidade citogenética mais comum observada nos seres humanos nascidos vivos e nos fetos abortados

espontaneamente. O erro na gametogênese (a não-disjunção) causador da monossomia X, quando pode ser identificado, está no gameta paterno em cerca de 75%; isto é, usualmente é o cromossoma X paterno que está ausente.

Trissomia dos Autossomas

As trissomias são as anormalidades mais comuns do número de cromossomas, sendo quando três cromossomas estão presentes em vez do par usual. A causa deste erro numérico é a não-disjunção meiótica dos cromossomas, resultando em um gameta com 24 em vez de 23 cromossomas e, subsequente, em um zigoto com 47 cromossomas. A trissomia dos autossomas está associado a três síndromes principais:

- Trissomia 21, ou síndrome de Turner
- Trissomia 18, ou síndrome de Edwards
- Trissomia 13, ou síndrome de Patau

As crianças com a trissomia 13 e 18 têm malformações graves, são mentalmente retardadas e, usualmente, morrem cedo na primeira infância.

O mosaicismo – dois ou mais tipos celulares contendo números diferentes de cromossomas (normal e anormal) – leva a um fenótipo menos grave, e o QI pode ser quase normal.

Trissomia dos Cromossomas Sexuais

A trissomia dos cromossomas sexuais é uma condição comum, não apresentando aspectos físicos característicos na infância sendo somente detectado na puberdade. No passado, o estudo da cromatina sexual foi útil para detectar alguns tipos de trissomia dos cromossomas sexuais porque duas massas de cromatina sexual estão presentes nos núcleos do sexo feminino XXX, e os núcleos do sexo masculino XXY contêm uma massa de cromatina sexual.

Tetrassomia e Pentassomia: também ocorrem com as cromatinas sexuais. As pessoas com estas anormalidades têm quatro ou cinco cromossomas sexuais, não acentuando as características sexuais, entretanto, quando maior o número de

cromossomas sexuais presentes, maior a gravidade do retardo mental e das lesões físicas.

Mosaicismo: é quando pelo menos duas linhagens celulares com dois ou mais genótipos diferentes (constituições genéticas).

Triploidia: é o tipo mais comum de poliploidia com 69 cromossomas. Os fetos triploides têm grave retardo de crescimento intrauterino, apresentando um corpo desproporcionalmente pequeno.

Tetraploidia: é quando ocorre a multiplicação do número diplóide de cromossomas para 92, ocorrendo provevemente durante a primeira divisão de clivagem. Os embriões tetraploides abortam muito precocemente.

2.1.2 Anormalidades Cromossômicas Estruturais

A maioria das anormalidades da estrutura cromossômica resulta da quebra de cromossomas seguida pela reconstituição em uma combinação anormal. As quebras cromossômicas podem ser induzidas por fatores ambientais, tais como radiação, drogas, substâncias químicas e vírus. O tipo de anomalia estrutural cromossômica resultante depende do que acontece com os fragmentos quebrados, sendo somente de dois tipos de rearranjos estruturais: a inversão e a translocação.

Translocação

É a transferência de uma parte de um cromossoma para um cromossoma não homólogo. Quando dois cromossomas homólogos trocam parte, ocorre uma translocação recíproca. A translocação não causa, necessariamente, desenvolvimento anormal.

Deleção

Quando um cromossoma se quebra, uma porção destes pode se perder. Um cromossoma anel é um tipo de deleção em um cromossoma no qual ambas as

extremidades foram perdidas, e as extremidades quebradas se uniram, formando um cromossoma circular.

Microdeleções e Microduplicações: como as deleções abrangem vários genes contíguos, estes distúrbios, assim como aqueles com microduplicações, são chamados de síndrome dos genes contíguos. Existem dois exemplos: a síndrome de Prader-Willi (PWS) e a síndrome de Angelman (AS).

Citogenética Molecular: novas técnicas facilitaram uma definição mais precisa das anormalidades cromossômicas, de localização, ou de origem, inclusive das translocações desequilibradas, cromossomas acessórios ou marcadores e o mapeamento genético.

Duplicações: são partes duplicadas de um cromossoma, dentro de um cromossoma, presa a um cromossoma ou como um fragmento separado. As duplicações são mais comuns e menos nocivas que as deleções porque não há perda de material genético.

Inversão: é a inversão de um segmento do cromossoma. A inversão paracêntrica está confinada a um único braço e a inversão pericêntrica envolve ambos os braços e inclui o centrômero.

Isocrossomas: ocorre quando o centrômero se divide transversalmente. Um isocrossoma é um cromossoma no qual falta um braço e o outro é duplicado.

2.2 Anomalias causadas por Genes Mutantes

Uma mutação usualmente envolve uma perda ou uma alteração permanente, hereditária, em uma seqüência do DNA genômico. Pelo fato de uma alteração aleatória levar a uma melhoria, a maioria das mutações é deletéria e muitas vezes letais. A percentagem das mutações pode ser aumentada por uma série de agentes ambientais como grandes doses de radiações, e substâncias químicas, como as carcinogênicas. As anomalias resultantes das mutações dos genes são herdadas de acordo com as leis mendelianas.

Um exemplo de anomalia congênita causada por mutação de herança genética é a acondroplasia. Outras anomalias congênitas são atribuídas à herança recessiva autossômica.

A síndrome do X frágil é a causa hereditária mais comum de retardo mental moderado e vem após a síndrome de Down. O *imprinting* genômico é um processo epigenético pela qual as linhagens germinativas feminina e masculina influenciam a expressão ou na não-expressão de certos genes nos filhos. Um exemplo é a síndrome de Prader-Willi (PWS) transmitida pelo pai e a síndrome de Angelman (AS) transmitida pela mãe.

Os genes *homeobox* são um grupo encontrado em todos os vertebrados. Eles têm seqüências e ordenação altamente conservadas. Seus produtos protéicos se fixam no DNA e formam fatores de transcrição que regulam a expressão dos genes.

2.3 Anomalias causadas por fatores ambientais

Teratógenos são agentes ambientais que podem causar alguma anomalia congênita ou levar a incidência de uma anomalia na população. A exposição materna a fatores ambientais como infecções e drogas, podem favorecer condições genéticas onde os órgãos e partes de um embrião serão afetados, sendo mais sensível durante os períodos de diferenciação rápida.

Os fatores ambientais causam 7 a 10% das anomalias congênitas. Pelo fato de a diferenciação bioquímica preceder a diferenciação morfológica, os teratógenos podem provocar a morte do embrião durante as primeiras duas semanas do desenvolvimento onde as estruturas são sensíveis.

Estudos demonstram que influencias hereditárias e ambientais podem afetar o desenvolvimento embrionário alterando processos fundamentais, como o compartimento intracelular, a superfície da célula, a matriz extracelular e o ambiente fetal. Hipóteses sugerem que a resposta inicial pode assumir mais de uma forma (genética, molecular, bioquímica, biofísica), resultando em seqüências de diferentes alterações celulares (morte celular, imnteração-indução celular defeituosa, biossíntese

reduzida dos substratos, movimentos morfogênicos prejudicados e perturbações mecânicas).

2.3.1 Princípios básicos em Teratogênese

Quando se considera a teratogenicidade de um agente como uma droga ou uma substância química, deve observar três princípios:

- Períodos críticos do desenvolvimento Humano
- Dosagem da droga ou substância química
- Genótipo do embrião

Períodos críticos do desenvolvimento Humano: a suscetibilidade do embrião à um teratôgeno se deve ao seu estágio de desenvolvimento. O período mais crítico é quando a divisão celular, a diferenciação celular e a morfogênese estão em seu ponto máximo. Durante este período de organogênese os agentes teratogênicos podem induzir grandes anomalias congênitas.

Dosagem da droga ou substância química: pesquisas em animais mostraram existir uma relação dose-resposta para os teratógenos. Para uma droga ser considerado teratôgeno humano, uma relação dose-resposta tem de ser observada e quando maior a exposição durante a gravidez, mais grave o efeito fenotípico.

Genótipo do embrião: casos suspeitos na espécie humana mostraram diferenças genéticas em resposta a um teratôgeno. A exposição de embriões demonstrou que parece que o genótipo do embrião determina se um agente teratogênico perturbará seu desenvolvimento.

2.3.2 Teratógenos humanos conhecidos

O conhecimento de que certos teratógenos podem comprometer o desenvolvimento pré-natal humano cria a oportunidade de impedir anomalias

congênitas. O objetivo geral de determinar a teratogenicidade de drogas, substâncias químicas, aditivos alimentares e pesticidas é alertar ao perigo possível ao embrião/feto.

Drogas como Teratógenos: há variações dos efeitos que as drogas provocam ao embrião, sendo que deve-se evitar usar qualquer medicação durante o primeiro trimestre, a não ser que haja uma forte razão médica para o seu uso e quando reconhecida como segura para o desenvolvimento do embrião humano. Alguns exemplos são: cigarro, cafeína, álcool, andrógenos, progestágenos, antibióticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, fenitoína, ácido valpróico, antinauseantes, agentes antineoplásicos, substâncias químicas inibidoras de tumores, aminopterina, corticosteróides, inibidores de enzima de conversão da angiotensina (ACE), insulina, drogas hipoglicemiantes, ácido retinóico, salicatos, drogas que atuam sobre a tireóide, tranqüilizantes, lítio, drogas ilícitas, metadona, etc.

Substâncias químicas ambientais como teratógenos: mercúrio orgânico, chumbo, bifenilas policloradas (PCBs), etc.

2.3.3 Agentes Infecciosos como Teratógenos

Uma variedade de microorganismos colocam em perigo o embrião e o feto. Na maioria dos ataques há resistência e em outros ocorre abortamento ou um natimorto, IUGR, anomalias congênitas ou doenças neonatais. Alguns exemplos são: rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simplex, catapora, vírus da imunodeficiência humana, sífilis congênita, etc.

2.3.4 Radiação como Teratógeno

A exposição a radiação ionizante pode lesar as células embrionárias. Esta lesão está relacionada com a dose absorvida, proporção da dose e estágio de desenvolvimento embrionário ou fetal quando ocorre a exposição. No passado, centenas de milhares de rads foram aplicadas inadvertidamente em embriões e fetos de

mulheres com câncer na cervical, e em todos os casos seus embriões ficaram gravemente malformados ou morreram.

A radiação dispersada por um exame de raio X próximo ao útero é de alguns milirads (0,3 a 2), não sendo teratogênico para o embrião. No entanto, é prudente ter cautela durante os exames da região pélvica em mulheres grávidas, não recomendado mais de 500 milirads de exposição do corpo inteiro para todo o período de gestação.

2.3.5 Fatores mecânicos como teratógenos

Anomalias congênitas causadas por lesões externas à mãe são raras, mas possíveis. Os impactos leves são absorvidos pelo líquido amniótico, no entanto podem ocorrer luxação congênita do quadril e pé torto. Uma quantidade reduzida de líquido amniótico (oligoidrâmnio) pode resultar em deformações dos membros induzida mecanicamente, como a hiperextensão do joelho.

2.4 Anomalias causadas por Herança Multifatorial

Herança multifatorial é um modelo no qual a probabilidade da ocorrência de um distúrbio é uma variável contínua, determinada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais, com um limiar de desenvolvimento que divide os indivíduos entre aqueles com anomalia e aqueles que não a apresentam.

Muitas anomalias congênitas comuns têm distribuição familiar compatível com herança multifatorial como a fenda palatina isolada, a fenda labial e defeitos no tubo neural. Os riscos de recorrência usados para aconselhamento genético de famílias são riscos empíricos baseados na frequência da anomalia na população em geral e em diferentes categorias de parentes. Em famílias individuais, estas estimativas podem não ser exatas, pois são médias da população em vez de probabilidades precisas para aquela determinada família.

3 BIBLIOGRAFIAS UTILIZADAS

MOORE, Keith L. e PERSAUD, T. V. N. *Embriologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 453p.

MARCZWSKI, M. & VÉLEZ, E. *Ciências Biológicas*. Vol. 2. SP: FTD. 1999. 512p.