Variáveis maternas e paternas nas síndromes cromossômicas encontradas na base de dados do Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas

Maternal and paternal variables in chromosomal syndromes found in the database of the Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas – Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations

Marcelo Kemel Zago[1], Japão Drose Pereira[2], Laura Teixeira Canti[2], Malu Viter da Rosa Barbosa[2], Liana Lisboa Fernandez[3]

RESUMO

Introdução: Síndromes cromossômicas são raras, porém graves e, em geral, de prognóstico reservado, o que vai ao encontro da necessidade de uma maior investigação a respeito das suas prováveis etiologias. O objetivo desse estudo é comparar os resultados a partir da base de dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformacões Congênitas (ECLAMC) em nascidos vivos (NV) do Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) com aqueles já descritos e, a partir disso, considerar hipóteses causais para essas síndromes. **Métodos:** Estudo de caso-controle, com dados de obtidos através dos questionários do banco de dados do ECLAMC da maternidade do ISCMPA. Caso foi definido como recém-nascidos RN com qualquer anormalidade morfológica detectada ao nascimento. Todos os casos NV foram pareados com um controle, não malformado e de igual sexo que nasceu no mesmo hospital imediatamente depois do recém-nascido malformado. **Resultados:** Em um total de 259 RNs malformados (MF), foram encontrados 18 com malformações cromossômicas, sendo 16 com Síndrome de Down, 1 com Síndrome de Turner, e 1 com Síndrome de Pierre Robin. Dentre as variáveis analisadas, observou-se que RN vivos com malformações cromossômicas possuíam peso menor (P=0,002), eram em número maior de meninas (P<<0,01), nasceram com idade gestacional menor (P=0,043), possuíam pais com idade maior (P<<0,01 para mães e P=0,012 para pais) e mães que fumaram (P<<0,01) e beberam mais álcool (P=0,011) mais, que o grupo controle. **Conclusão:** As variáveis materno-paterno-dependentes parecem influenciar o número de RN que apresentam anomalias cromossômicas.

UNITERMOS: Aberrações Cromossômicas, Anormalidades Congênitas, Síndrome de Down, Síndrome de Pierre Robin, Síndrome de Turner, Fatores de Risco.

ABSTRACT

Introduction: *Although chromosomal syndromes are rare, they are serious and generally of poor prognosis, which meets the need for more research about their probable etiologies. The aim of this study is to compare the results from the database of the Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) - Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations in live-born infants (LBI) of the Hospital Complex of the Santa Casa de Misericordia of Porto Alegre (ISCMPA) with those already described and, from there, consider causal hypotheses for these syndromes.* ***Methods:*** *A case-control study with data obtained from questionnaires of the ECLAMC database in the Maternity Hospital of ISCMPA. A case was defined as a newborn (NB) with any morphological abnormalities detected at birth. All cases were matched with a non-malformed control of the same sex born in the same hospital immediately after the malformed NBs.* ***Results:*** *From a total of 259 malformed (MF) NBs, 18 had chromosomal malformations, 16 of which Down Syndrome, 1 Turner Syndrome, and 1 Pierre Robin Syndrome. Among the variables analyzed, we found that LBI with chromosomal abnormalities had lower weight (p = 0.002), were more likely females (p <<0.01), were born at lower gestational age (p = 0.043), and were born to older parents (p <<0.01 for mothers and p = 0.012 for fathers) and more likely to mothers who smoked (p <<0.01) and drank (p = 0.011) than the control group.* ***Conclusion:*** *The maternal-paternal-dependent variables seem to influence the number of NBs who have chromosomal abnormalities.*

KEYWORDS: *Chromosome Aberrations, Congenital Abnormalities, Down Syndrome, Pierre Robin Syndrome, Turner Syndrome, Risk Factors.*

[1] Médico
[2] Acadêmicos de medicina
[3] Professora da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

INTRODUÇÃO

As síndromes cromossômicas são doenças raras, responsáveis por múltiplas malformações que podem resultar em morte do feto. Em geral, têm uma incidência de 1:154 nativivos (1).

Os distúrbios autossômicos mais comuns são relacionados a trissomias, nas quais já foi observada íntima relação com a idade da mãe (2). Dentre elas, a mais frequentemente descrita é a Síndrome de Down, com prevalência de 1:600 casos (2). Também conhecida como trissomia do 21, é a causa genética isolada mais comum de retardo mental moderado. Tem como características: baixa estatura, braquicefalia, pescoço curto com pele frouxa na nuca, ponte nasal achatada, implantação baixa das orelhas, boca aberta, fendas palpebrais elevadas, prega palmar única e transversal, clinodactilia, além do retardo mental, doença cardíaca congênita, aumento de 15 vezes no risco de leucemia, entre outros (1).

Dentre as síndromes cromossômicas sexuais, a mais conhecida incidente em mulheres é a Síndrome de Turner, na qual o cariótipo geralmente é 45, X. Apesar de mais rara, é mais facilmente identificada ao nascer, devido as suas características fenotípicas distintas, tais como: baixa estatura, disgenesia gonadal, pescoço alado, tórax em escudo com os mamilos espaçados e frequentes anomalias renais e cardiovasculares. Sua incidência é de 1:4000 nativivos femininos (3, 4).

A Síndrome de Pierre-Robin, por sua vez, tem origem desconhecida, e supostamente genética (5). Caracteriza-se pela tríade composta por micrognatia, glossoptose e fenda palatina, descrita em 1934 por Pierre Robin, podendo ocorrer sozinha, associada a outros defeitos (5), ou como parte de outras síndromes como a de Stickler, a velocardiofacial, e a de Marshall (6). Ocorre numa frequência de 1:8500 nascimentos (7).

Mesmo não se tratando de doenças muito frequentes, as síndromes cromossômicas merecem atenção especial por serem em geral graves e apresentarem prognóstico reservado. Nesse estudo, foi feito um levantamento da incidência desses defeitos, a partir da Base de Dados do ECLAMC, em NV do Complexo Hospitalar da ISCMPA, a fim de comparar os resultados com os anteriormente descritos e pesquisar potenciais hipóteses a respeito das possíveis causas para tais malformações.

MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo do tipo caso-controle, com dados de base secundária obtidos através dos questionários do banco de dados do ECLAMC da maternidade do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. ECLAMC é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) devido ao seu papel na investigação dos defeitos congênitos, dos fatores de risco envolvidos e na prevenção das malformações congênitas. Trata-se de um estudo tipo caso-controle de malformações congênitas, e seus métodos são descritos por Silveira et al. (8). Além disso, está organizado a partir de uma regulamentação operacional, que assegura a uniformidade das avaliações dos RNs.

Caso foi definido como RN com qualquer anormalidade morfológica detectada ao nascimento. Todos os casos NV foram pareados com um controle, ou seja, o primeiro neonato vivo, não-MF e de igual sexo que nasceu no mesmo hospital imediatamente depois do RN-MF. São descartados neonatos nascidos fora do hospital ou com menos de 500g.

O banco de dados deste estudo inclui todos os nascimentos entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006 para a identificação de malformações congênitas. Foram agrupados um total de 518 NV, sendo, desses, 259 controles e 259 MFs. Uma ressalva é a perda dos dados de outubro de 2005 e de 72 controles aleatórios. Para corrigir esta perda, cada grupo de malformações foi pareado a todos os controles, e o número de nascimentos do mês de outubro de 2005 foi desconsiderado para os cálculos.

As variáveis avaliadas incluem peso ao nascimento, idade gestacional, idade materna, idade paterna, presença de doença aguda ou crônica materna, consanguinidade entre os pais, hábitos maternos durante a gestação (fumo, uso de álcool, drogas ou medicações), escolaridade materna e paterna e sexo do neonato. Foram levantados os diferentes tipos de malformações da população estudada. E os casos agrupados em síndromes cromossômicas foram analisados nesse estudo.

Toda a análise estatística foi realizada com o programa Excel for Windows, versão 2003. Dados contínuos foram descritos através de médias, dados categóricos através dos percentuais. Os testes Qui-quadrado e Teste T de Student foram usados para comparar os grupos. Odds ratios e intervalo de confiança de 95% foram estimados. As análises somente foram consideradas significativas se $p<0.05$. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e aprovado com o número do protocolo 2042/8 e do parecer 563/08.

RESULTADOS

Conforme os testes estatísticos realizados, vários fatores mostraram diferença significativa em relação ao grupo controle. Foi observado, por exemplo, que o peso dos RN com síndromes cromossômicas, menor = 1730 g, mediano = 2335 g, maior = 3720 g foi significativamente menor do que o peso dos RN do grupo controle, menor = 990 g, mediano = 3115 g, maior = 4600 g (P=0,002; Figura 1).

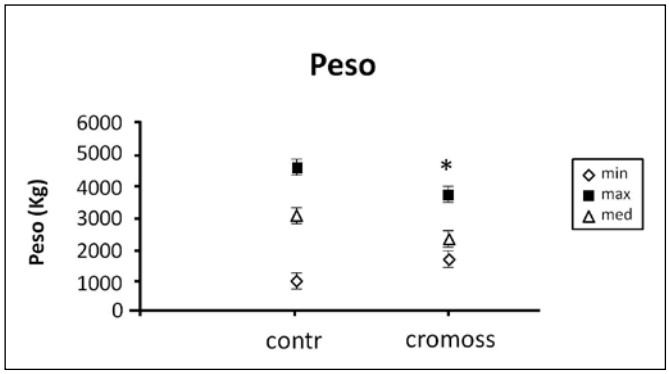


FIGURA 1 – O teste utilizado foi o Teste-t (P=0,002). "Min" representa o peso mínimo; "max", o peso máximo, e "med", a mediana. * marca o grupo amostral significativamente divergente do grupo controle.

Um outro fator significativamente divergente entre os grupos foi o sexo dos RN. Enquanto o grupo controle apresentou um equilíbrio entre os sexos, com 51% dos RN masculinos e 48% dos RN femininos, o grupo dos RN-MF apresentou enorme discrepância, apresentando 72% RN femininos, e apenas 28% masculinos (P<<0,01; Figura 2).

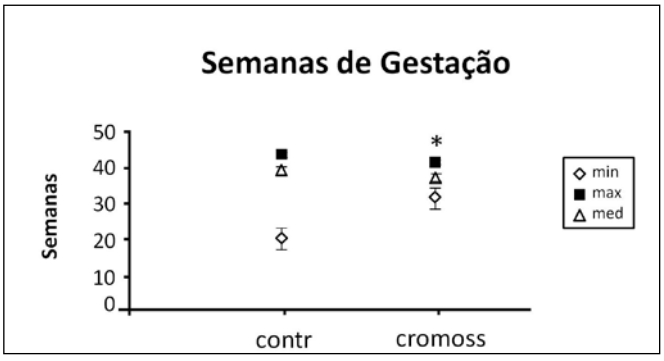


FIGURA 3 – O teste utilizado foi o Teste-t (P=0,043). "Min", "med" e "max" representam, respectivamente, as idades mínima, mediana e máximas (em semanas). * marca o grupo amostral significativamente divergente do grupo controle.

A idade gestacional também se mostrou significativamente divergente entre os dois grupos, sendo a menor=20, mediana=39, e maior=43 semanas para o grupo controle, e menor=31, mediana=37, e maior=41 para os MF (P=0,043; Figura 3).

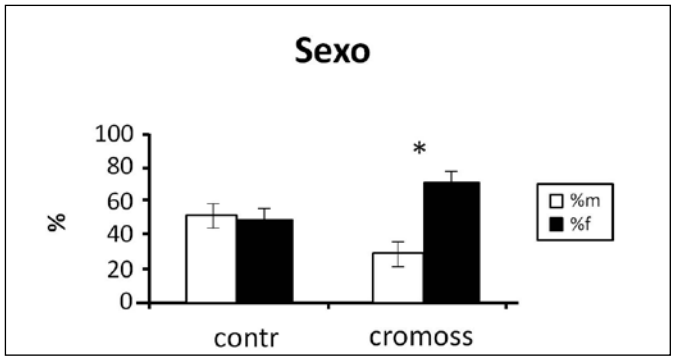


FIGURA 2 – O teste utilizado foi o Qui-quadrado (P<<0,01). %m representa a percentagem de RN meninos; %f representa a percentagem de RN meninas. * marca o grupo amostral significativamente divergente do grupo controle.

A idade materna, assim como a paterna, teve variação significativa ao comparar grupo controle e MF. No grupo controle, a idade materna (em anos) foi de menor=14, mediana=25, e maior=49, enquanto que no grupo de MF foram de menor=21, mediana=37, maior=48 (P<<0,01); quanto à idade paterna (em anos), o grupo controle apresentou menor=16, mediana=28, e maior=61, enquanto que o grupo teste apresentou menor=24, mediana=35, e maior=65 (P=0,012; Figura 4).

A análise dos fatores ambientais mostrou diferença significativa para o tabagismo e o consumo de álcool. Observou-se que 26% das mães do grupo controle declararam que fumavam, contra 44% das mães do grupo de MF (P<<0,01); por outro lado, 13% das mães do grupo

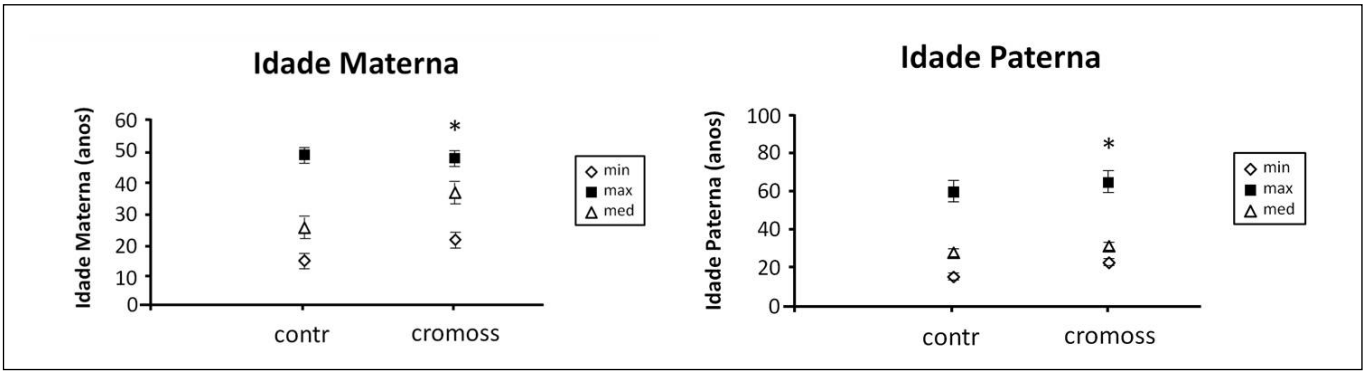


FIGURA 4 – O teste utilizado foi o Teste-t (P<<0,01 para materna, e P=0,012 para paterna). "Min", "med" e "max" representam, respectivamente, as idades mínimas, medianas e máximas (em anos). * marca o grupo amostral significativamente divergente do grupo controle.

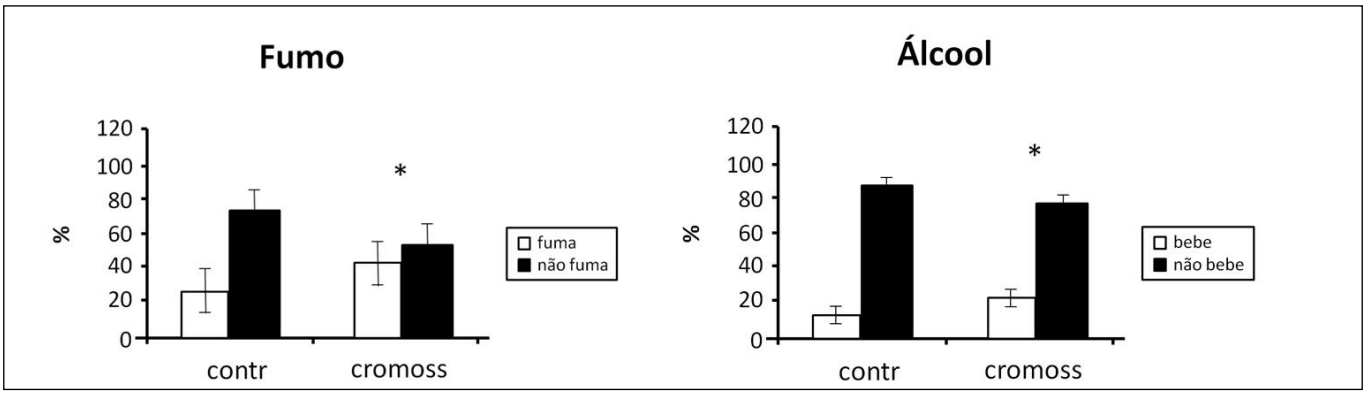


FIGURA 5 – O teste utilizado foi o Qui-quadrado (P<<0,01 para fumo, e P=0,011 para bebidas alcoólicas). * marca o grupo amostral significativamente divergente do grupo controle.

controle informaram que bebiam, contra 22% do grupo teste (P=0,011; Figura 5).

Finalmente, a ocorrência de doenças agudas foi menor no grupo teste (16%) em relação ao grupo controle (40%; P<<0,01; Figura 6).

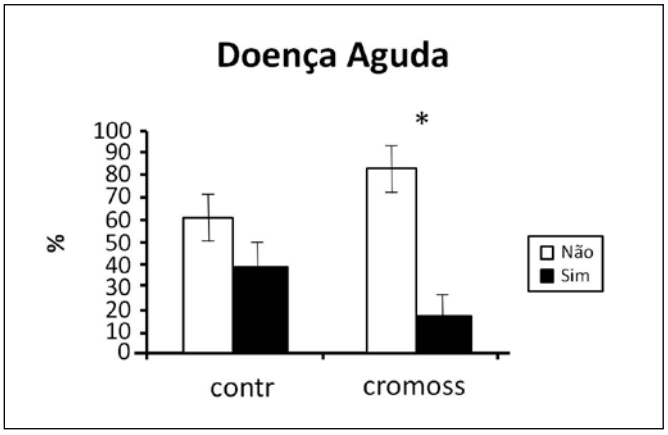


FIGURA 6 – O teste utilizado foi o Qui-quadrado (P<<0,01). * marca o grupo amostral significativamente divergente do grupo controle.

DISCUSSÃO

Nossa pesquisa mostrou que, entre 259 MF, houve a ocorrência de 16 RN vivos com Síndrome de Down, 1 com Síndrome de Turner, e 1 com Síndrome de Pierre-Robin; porém, devido ao pequeno número absoluto de MF encontrados, resolvemos agrupá-los todos e considerá-los como RN com malformações cromossômicas em geral para efeito de cálculos estatísticos.

Com relação aos dados observados das variáveis selecionadas, a análise do banco de dados do ECLAMC revelou que os NV com malformações cromossômicas possuíam peso significativamente menor que os NV do grupo controle, o que está de acordo com observações anteriores (9). Essa constatação leva a mais provável conclusão de que malformações cromossômicas têm como consequência o baixo peso ao nascer por falha no desenvolvimento fetal.

Também houve diferença significativa no número de meninas ou meninos nascidos nos grupos analisados, sendo que no grupo teste a frequência de meninas nascidas foi muito maior que no grupo controle. Outros estudos também mostram associação semelhante (10, 11), porém, convém lembrar que, nesses casos, o trabalho é realizado sobre uma malformação cromossômica específica (trissomia do 18 e do 13, respectivamente), o que fornece resultados também mais específicos que em nosso estudo, que abrange malformações cromossômicas em geral. Já foi sugerido que fetos femininos com malformações cromossômicas têm maior probabilidade de nascerem vivos e sobreviver por mais tempo (12).

A idade gestacional foi outro fator que mostrou diferença significativa entre os dois grupos analisados. Os dados obtidos demonstraram que o grupo controle possuía em média idade gestacional maior que o grupo de MF. Corrobora esse resultado a observação de que um grande percentual de fetos com trissomia do 18 nasceram prematuramente (10). Isso poderia indicar que, mais provavelmente, malformações cromossômicas levem a uma gestação com período de tempo reduzido. Se supõe, no caso de fetos com trissomia do 18, que o aumento do número de nascimentos pré-termo seja causado por polihidrâmino (13); não sabemos, porém, se este raciocínio se aplicaria a malformações cromossômicas em geral.

Dos dados obtidos, pôde-se observar ainda que as idades materna, conforme já observado por Penrose (14, 15, 16) e Matsubara et al. (17), e paterna, conforme sugerido (mas sem evidências conclusivas) por Fonseca & Griffin (18), podem influenciar a geração de malformações cromossômicas de forma que, em ambos os casos, a idade mais elevada pode resultar em maior número de nascimentos de RN-MF. Supõe-se que a maior incidência de malformações estaria relacionada a maior idade dos pais provavelmente por erros de meiose II dos cromossomos sexuais, e estaria relacionada a maior idade das mães por erros na meiose I, produzindo trissomias autossômicas (19).

Fatores ambientais também se mostraram, aparentemente, importantes para o surgimento de malformações cromossômicas. Nossas análises mostraram a ocorrência

menor de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas durante a gravidez nas mães do grupo controle, o que indicaria que esse hábito seria um fator predisponente para o surgimento de defeitos cromossômicos congênitos. Isso não seria de forma alguma uma surpresa, tendo em vista os inúmeros relatos de casos e outros estudos em que são mostrados os malefícios da exposição ao tabaco durante a gravidez para a mãe e para o feto (20, 21). Quanto ao consumo de álcool, trabalhos têm indicado uma relação entre quantidade de álcool ingerido e número de abortos (22).

Finalmente, observou-se que ocorreram mais doenças agudas nas mães do grupo controle do que nas mães do grupo teste. No entanto, quando analisadas individualmente, não houve diferença significativa para nenhuma doença aguda em particular. Nenhum dos outros fatores analisados apresentou uma diferença significativa entre os dois grupos.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos das análises realizadas nesse estudo, demonstrou-se que vários fatores paterno-materno-dependentes poderiam contribuir para o aparecimento de malformações cromossômicas. Essas análises, apesar de meramente indicativas, e absolutamente não conclusivas, pretendem acrescentar informações a respeito das influências sobre o embrião ou feto que são, muitas vezes, perfeitamente modificáveis, e que poderiam ser trabalhadas ou evitadas para que, assim, seja reduzida a incidência de RN-MF na área de influência da ISCMPA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu LY. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In Milunsky A. Genetic Disorders and the Fetus, 4° ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998:179-248.
2. Hultén MA, Patel SD, Tankimanova M, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, et al. On the origin of trisomy 21 Down syndrome. Mol Cytogenet. 2008;1:21.
3. Jones KL, Smith DW. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
4. Cassidy SB, Allanson JE. Management of Genetic Syndromes. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2005.
5. Jakobsen L, Ullmann R, Christensen S, Jensen K, Mølsted K, Henriksen K, et al. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of SOX9 and KCNJ2. J Med Genet. 2007;44(6):381-386.
6. Holder-Espinasse M, Abadie V, Cormier-Daire V, Beyler C, Manach Y, Munnich A, et al. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. J Pediatr. 2001;139(4):588-590.
7. Bush PG, Williams, AJ. Incidence of Robin anomalad. Br J Plast Surg. 1984;36:434.
8. Silveira C, Cáceres V, Dutra M, Lopes-Camelo J, Castilla E. Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case-control study of congenital anomalies. Bull World Health Organ. 1995;73(5):605-608.
9. Montes-Nunez S, Chavez-Corral D, Reza-Lopez S, Sanin L, Acosta-Maldonado B, Levario-Carrillo M. Birth weight in children with birth defects. Birth Defects Research (Part A). 2011;91:102-107.
10. Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, de Moraes FN, Graziadio C, Zen PR, Paskulin GA. Trisomy 18: experience of a reference hospital from the south of Brazil. Am J Med Genet Part A. 2011;155:1529-1535.
11. Delatycki M, Gardner RJ. Three cases of trisomy 13 mosaicism and a review of the literature. Clin Genet. 1997;51(6):403-7.
12. Lin H, Lin S, Chen Y, Hung H, Kao H, Hsu C, et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. Am J Med Genet Part A. 2006;140A:945-951.
13. Yamanaka M, Setoyama T, Igarashi Y, Kurosawa K, Itani Y, Hashimoto S, et al. Pregnancy Outcome of Fetuses With Trisomy 18 Identified by Prenatal Sonography and Chromosomal Analysis in a Perinatal Center. Am J Med Genet A. 2006;140A:1177-1182.
14. Penrose LS. The relative effect of paternal and maternal age in mongolism. Journal of Genetics. 1933;27: 219-224.
15. Penrose LS. The relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongolism. Proceedings of the Royal Society (Biology). 1934;115:431-450.
16. Penrose LS, Ellis JR, Delhanty JD. Chromosomal translocations in mongolism and in normal relatives. Lancet. 1960;2:409-410.
17. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. J Hum Genet. 2011;Epub ahead of print.
18. Fonseca K, Griffin D. Is there a paternal age effect for aneuploidy? Cytogenet Genome Res. 2011;133(2-4):280-91.
19. Wyrobek AJ, Aardema M, Eichenlaub-Ritter U, Ferguson L, Marchetti F. Mechanisms and targets involved in maternal and paternal age effects on numerical aneuploidy. Environ Mol Mutagen. 1996;28(3):254-64.
20. Rogers J. Tobacco and pregnancy. Reprod Toxicol. 2009;28(2):152-160.
21. Zhang J, Lambert-Messerlian G, Palomaki G, Canick J. Impact of smoking on maternal serum markers and prenatal screening in the first and second trimesters. Prenat Diagn. 2011;31:583-588.
22. Kline J, Levin B, Stein Z, Susser M, Warburton D. Epidemiologic detection of low dose effects on the developing fetus. Environmental Health Perspectives. 1981;42:119-126.

✉ Endereço para correspondência
Marcelo Kemel Zago
Av. Eduardo Prado, 1984
91751-000 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 32467504 / (51) 82095349
kemelzago@yahoo.com.br

Recebido: 18/8/2011 – Aprovado: 22/9/2011