

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DA MEDIDA DA  
TRANSLUCÊNCIA NUCAL  
EM GESTANTES COM RISCO ELEVADO DE  
ANOMALIA CONGÊNITA.**

Maria Teresa Vieira Sanseverino

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Brasil

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DA MEDIDA DA  
TRANSLUCÊNCIA NUCAL  
EM GESTANTES COM RISCO ELEVADO DE  
ANOMALIA CONGÊNITA.**

Maria Teresa Vieira Sanseverino

**ORIENTADORA: Profa. Lavínia Schüller-Faccini**

**CO-ORIENTADOR: Prof. José Antônio Magalhães**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do grau de doutor.

Porto Alegre, Brasil

2005

**S229a** Sanseverino, Maria Teresa Vieira  
Avaliação da medida da translucência nucal em gestantes com risco elevado de anomalia congênita / Maria Teresa Vieira Sanseverino ; orient. Lavinia Schüler-Faccini ; co-orient. José Antônio Magalhães. – 2005.  
185 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Complicações na gravidez : Diagnóstico 2. Diagnóstico pré-natal 3. Feto : Anormalidades 4. Aberrações cromossômicas I. Schüler-Faccini, Lavinia II. Magalhães, José Antônio III. Título.

NLM: WQ 209

Catalogação Biblioteca  
FAMED/HCPA

*Para o Dille, Mariana e Helena,*

*Que enchem a minha vida de alegria e amor,  
E que tiveram muita paciência durante a  
realização deste trabalho.*

### Agradecimentos:

*A minha pequena família que abriu um espaço para que este trabalho fosse realizado, **Dille, Mariana, Helena, Crisle e Gisele,***

*A minha grande família, meus pais **José e Maria Thereza,** que com seu exemplo e amor contribuíram essencialmente para minha formação como ser humano, meus irmãos e suas famílias: **Inácio, Regina, Paula e Bernardo; Paulo, Carminha, Luisa e Gustavo; Francisco, Valéria, Enrico, Luigi e Carlo; Alberto, Sandra, Marcela e Renata; Marcos, Ana, Gabriela e Victor,** muito obrigada pelo apoio moral e operacional,*

*A minha orientadora **Lavínia Schüler Faccini,** pelo apoio calmo, eficiente e positivo desde o início desta tese, e pela amizade e companheirismo ao longo destes anos de trabalho em conjunto,*

*Ao meu co-orientador **José Antônio Magalhães,** pelo estímulo e contribuições importantes para este trabalho, assim como pelas atividades compartilhadas no Grupo de Medicina Fetal que tem sido fonte de grande crescimento pessoal e profissional.,*

*Ao **Renato Zamora Flores,** pelas criativas e definitivas contribuições, além dos domingos trabalhados na finalização deste trabalho,*

*A **Nina Stein** por sua amizade e competência, que ao longo de muitos anos tem contribuído neste e em muitos outros trabalhos,*

*Ao **Ricardo Palma Dias,** que foi quem imediatamente percebeu a importância da medida da TN para a genética pré-natal,*

*A Maira Graeff Burin por sua amizade, exemplo e competência profissional,*

*A **Rejane Gus**, colega e amiga, que torna confiável os nossos diagnósticos citogenéticos e mais bonito o nosso ambiente,*

*A **Ursula Matte**, que com suas múltiplas habilidades e talentos, tem trazido tantas contribuições importantes para a genética clínica,*

*A **Cristina Netto**, por sua presença amiga e estimulante, e ao **Carlos Alexandre Netto**, a ambos pelas importantes sugestões neste trabalho,*

*A **Maria Mercedes Fonseca** que sempre valorizou a importância da TN bem medida, assim como generosamente colabora para avaliação de nossas pacientes.*

*A **Rafaela Ferreira Herman** por sua dedicação a este trabalho como bolsista de iniciação científica, e responsável pela obtenção de uma grande parte dos seguimentos,*

*Às alunas, muitas já colegas, que ao longo dos anos colaboraram neste trabalho, especialmente **Camila Giugliani, Adriana Prato Schmidt, Letícia Grudtner, Renata Faermann, Anne Sordi, Cristina Bergamaschi**,*

*À **Patrícia Barrios**, pelas críticas e sugestões que contribuem para o aperfeiçoamento do grupo, **Alice Maria Paulo Araújo, Ana Maria Fraga, Ivarna Panisson**, e aos demais colegas do Grupo de Medicina Fetal do HCPA,*

*À **Denise Schlatter** e à **Alessandra Fritsh**, que contribuem para o crescimento do Grupo de Medicina Fetal, e diretamente para as TN bem medidas deste trabalho,*

*Às estagiárias de Psicologia Clínica do Grupo de Medicina Fetal, que tem possibilitado um melhor atendimento das pacientes do ambulatório de Diagnostico Pré-natal, especialmente à **Quelim Cristina Rocha Vivaqua**, que além de profissional competente, é sem dúvida uma pessoa muito especial, e à **Francisca Levy** que encanta aos adultos e crianças,*

*Aos colegas da Genética Clínica, especialmente **Júlio César Loguércio Leite**, que contribuiu para a definição de um número significativo dos casos diagnosticados neste trabalho, **Ricardo Pires**, que partilhou a maior parte dos casos de doenças metabólicas, **Ida Vanessa D. Schwartz**, que sempre traz mais um desafio, **Laura Jardim**, **Temis Maria Felix**, **Patrícia Ashton Prola**, **Ana Cristina Puga**, muito obrigada,*

*Ao **Roberto Giugliani**, que constrói um espaço para a Genética Médica sempre em evolução e crescimento, do qual muito me honra fazer parte,*

*Aos antigos e novos colegas do SIAT, especialmente à **Rossana Mizunski Peres**, que com sua inteligência superior muito contribui para o crescimento do SIAT, ao **Alberto Abeche**, cuja entrada para o grupo determinou uma grande renovação, aos bolsistas que ao longo destes anos compartilharam muitas etapas deste trabalho,*

*Aos colegas e vizinhos do SIEM, especialmente à **Carolina Fishinger Moura de Souza**, que sabe partilhar a sua grande energia e iluminar os que estão ao seu redor, a **Silvia Brustolim** que, além da sua presença tranqüila, trouxe muitas contribuições para finalização deste trabalho.*

*Às colegas da Biologia Molecular do SGM, especialmente à **Sandra Leistner Segal** e **Maria Luisa Saraiva Pereira**,*

*Aos colegas do Laboratório REIM e de pequenos metabólitos, especialmente **Janice Carneiro Coelho**, **Moacir Wajner**, **Daniela Coelho**, **Marli Viapiana**, **Regis Guidobono**,*

*Aos colegas do laboratório de Cultura, especialmente a **Fernanda Timm**,*

*Aos colegas da cito, especialmente ao **Sharbel Maluf**,*

*A todos os colegas da administração do SGM, que direta e indiretamente tornaram possível esta tese, especialmente **Marilda Lopes Duarte**, **Fabrizio Gomes Barbosa**, **Zeniara Lompa**, **Liliane Koester**, **Jacira Purper**, **Juarez Huve**, **Karina Barboza***

**Pereira, Tatiane Nazario dos Santos , Valdenize Cremona Ribeiro, Celio Luiz Rafaelli,**

*Aos residentes e ex-residentes do Serviço de Genética, que colaboraram no atendimento de muitos casos deste trabalho, e que dão sentido aos desafios do Ambulatório de Diagnóstico Pré-Natal, especialmente **Simone Karan, Claudia Ceccin, Denise Zandoná, Fernanda Roth, Fabiana Hauser e Osvaldo Artigas.***

*Aos colegas da pesquisa clínica, especialmente a **Luciane Kalakun,** por todos os desbafos,*

*Aos colegas da UTI Neonatal da Santa Casa, especialmente às minhas parceiras de plantão, **Célia Maria B. Magalhães e Luciana B Sfoggia,** por sua amizade e compreensão deste momento,*

*Aos amigos **Vicente Monteggia e Álvaro Grandó,** que valorizam a Medicina Fetal no nosso meio,*

*Ao **João Alberto Osório** que ao longo dos anos tem contribuído muito para meu aperfeiçoamento humano*

*Aos amigos **Fernando César Santana (Kalu), Iracema Testa Vargas e Larissa,** que criaram espaços tranquilos e alegres, em meio a muitas turbulências,*

*Aos meus primos e compadres, **Pedro e Magnólia, Débora, Alfredo e Giulia,** pelos bons momentos compartilhados,*

*Aos cunhados e amigos **Jorge Henrique e Ana,Igor, Iuri e Tiago,**por proporcionarem uma convivência tão agradável e afetiva,*

*Às minhas especiais amigas de muitos anos e muitos trajetos, e às suas famílias, **Estelita Helena Schames (Tita),** sempre um porto seguro e iluminado, transcendentemente generosa, ao **Tiago e ao Pedro,** à **Inês Guimarães Silveira,** um exemplo de conciliação de inúmeras tarefas com elegância e alegria, ao **Renato, Luisa,***

*Carolina, Leticia, e Gustavo, à Lillian Cordova do Espírito Santo, amiga e comadre, parceira de muitos caminhos, e Julia,*

*A uma especial colaboradora **Zélia Maria Machado**, que manteve a casa e a família bem cuidada nas muitas ausências,*

*A colega **Soraya Reyno** que compartilhou os difíceis momentos finais deste trabalho,*

*Aos colegas da Zona 18, que facilitaram o atendimento das pacientes, em especial a **Bárbara Leni Schuc Ventura e Sadi Rodrigues Gusmão**,*

*À **Rosane Blanguer**, pelo grande apoio operacional para obtenção deste título,*

*Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Pediatria, e muito especialmente à Professora **Newra T. Rota**, um exemplo de elegância, sabedoria humana e científica, ao professor **Mário Wagner**, por suas importantes contribuições no planejamento deste trabalho, à Professora **Temis Reverbel da Silveira**, um modelo de profissional e mulher,*

*E, finalmente, a todas as Pacientes e às suas famílias, que com sua confiança são o principal motivo de nosso trabalho.*

**SUMÁRIO:**

LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS .....	XII
LISTA DE QUADROS .....	XV
RESUMO .....	XVI
SUMMARY .....	XVIII

**1. INTRODUÇÃO**

1.1. A detecção pré-natal de anomalias fetais .....	1
1.1.1. Abordagens para o diagnóstico pré-natal.....	1
1.1.1.1. Ultra-sonografia.....	1
1.1.1.2. Triagem sérica.....	3
1.1.1.3. Procedimentos invasivos e análise de material fetal .....	5
1.1.1.4. Alternativas para o diagnóstico pré-natal de cromossomopatias.....	7
1.1.1.5. Ecocardiografia fetal.....	7
1.1.2. O aconselhamento genético pré-natal.....	8
1.2. A medida da translucência nucal .....	11
1.2.1. A técnica da medida da translucência nucal.....	11
1.2.2. A medida da translucência nucal nas cromossomopatias.....	16
1.2.3. A translucência nucal aumentada com cariótipo normal.....	19
1.2.3.1. Translucência nucal e cardiopatias congênitas.....	24
1.2.3.2. Translucência nucal e doenças metabólicas no feto.....	26
1.2.4. Fisiopatologia da translucência nucal aumentada .....	28
1.2.5. Estudos adicionais na translucência nucal aumentada .....	33
1.2.6. O manejo das gestações com translucência nucal aumentada.....	33
1.2.6.1. Translucência nucal entre os percentis 95 e 99 .....	34
1.2.6.2. Translucência nucal acima do percentil 99 .....	37
1.3. Justificativa .....	36
<b>2. HIPÓTESE .....</b>	<b>37</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>

4.1. Amostra .....	39
4.2. Rotina de Investigação .....	40
4.2.1. Consulta de aconselhamento genético.....	40
4.2.2. A medida da translucência nucal .....	40
4.2.3. Exames invasivos .....	43
4.2.4. Protocolo de investigação das gestações com medida da translucência nucal aumentada .....	43
4.2.5. Seguimento das gestações .....	43
4.3. Análise dos dados .....	46
4.4. Aspectos éticos .....	46
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>48</b>
<b>6. ARTIGOS</b>	
6.1. <u>Artigo 1</u> : A importância da padronização da medida da translucência nucal para a detecção de anormalidades fetais .....	56
6.1.1. <u>Artigo 1 em inglês</u> : <i>The importance of standardization of nuchal         translucency measurement for detection of fetal anomalies</i> .....	79
6.2. <u>Artigo 2</u> : A Medida da Translucência Nucal na Investigação Pré-Natal dos Erros Inatos do Metabolismo.....	107
6.2.1. <u>Artigo 2 em inglês</u> : <i>Nuchal Translucency Measurement for         Prenatal Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism.</i> .....	123
6.3. <u>Artigo 3</u> : Translucência Nucal Aumentada na Síndrome ARC (Artrogripose, Disfunção Renal e Colestase) e a descoberta de uma mutação específica de origem portuguesa no gene VPS33B. ....	139
6.3.1. <u>Artigo 3 em inglês</u> : <i>Increased Nuchal Translucency in ARC (Arthrogryposis,         Renal Dysfunction and Cholestasis) Syndrome and discovery of a Portuguese         specific mutation in the VPS33B gene.</i> .....	147
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>156</b>
<b>8. ANEXOS</b>	
8.1. Ficha de consulta do Ambulatório de Diagnóstico Pré-Natal .....	159
8.2. Termo de consentimento para coleta de exames invasivos .....	163
8.3. Confirmação de envio dos artigos para publicação .....	164

**LISTA DE ABREVIATURAS**

CCN – comprimento crânio-nádega

CGH – comparative genomic hybridization

CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa

DFTN – defeito de fechamento de tubo neural

DPN – diagnóstico pré-natal

ECLAMC – Estudo Latino Americano de Malformações Congênicas

EIM – erro inato do metabolismo

FAPERGS – Fundo de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul

FIPE – Fundo de incentivo à pesquisa

FMF – Fundação de Medicina Fetal de Londres

FP - taxa de falso-positivos

hCG – gonadotrofina coriônica humana

HCPA – Hospital de Clinicas de Porto Alegre

HF – história familiar

IG – idade gestacional

IM - idade materna

NM - natimorto

NV – nativo

ON - osso nasal

PAPP-A - *pregnancy associated protein A*

PCR – *polimerase chain reaction*

SGM – Serviço de Genética Médica

TD - taxa de detecção

TN – translucência nugal

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Feto com acúmulo de líquido subcutâneo na região posterior do pescoço .... 14

Figura 2: Translucência nucal aumentada em um feto com idade gestacional de  
12 semanas ..... 14

Figura 3: Relação entre a medida da translucência nucal (TN) e o comprimento  
crânio-nádega (CCN). ..... 43

## LISTA DE TABELA

<u>Tabela 1:</u> Taxa de detecção de trissomia 21 e de falso-positivos dos testes de Triagem.....	4
<u>Tabela 2:</u> Principais indicações para diagnóstico pré-natal através de coleta de vilosidades coriônicas ou amniocentese .....	5
<u>Tabela 3:</u> Principais indicações para aconselhamento genético pré-natal.....	9
<u>Tabela 4:</u> Acurácia do risco estimado de trissomia 21 pela combinação de idade materna e espessura da translucência nucal.....	17
<u>Tabela 5:</u> Anormalidades descritas em fetos com translucência nucal aumentada, reunidas pelo principal sistema comprometido .....	21-22
<u>Tabela 6:</u> Relação entre a espessura da translucência nucal e a prevalência de defeitos cromossômicos, abortos ou morte fetal e anormalidades congênicas .....	23
<u>Tabela 7:</u> Risco de anormalidade cardíaca maior em fetos cromossomicamente normais com translucência nucal aumentada .....	25
<b>Tabelas do Artigo 1 em português:</b>	
<u>Tabela 1:</u> Caracterização da amostra .....	71
<u>Tabela 2:</u> Motivo de encaminhamento para avaliação genética pré-natal .....	72
<u>Tabela 3:</u> Relação entre o aumento da translucência nucal acima do percentil 95 (p95) e a presença de anomalias congênicas e cromossomopatias .....	73
<u>Tabela 4:</u> Anomalias cromossômicas nas gestações com medida da TN adequada (14 casos em 275 gestações).....	74
<u>Tabela 5:</u> Defeitos congênicos com translucência aumentada (acima do percentil 95) e cariótipo normal nos casos com medida da TN adequada.....	75
<u>Tabela 6:</u> Defeitos congênicos em pacientes com translucência normal e cariótipo normal nas TN adequadamente medidas.....	76

---

<u>Tabela 7</u> : Defeitos congênitos com cariótipo normal nos casos com medida inadequada da TN .....	77
---	----

<u>Tabela 8</u> : Desempenho da medida da TN na detecção de anomalias congênicas.....	78
---	----

### **Tabelas do Artigo 1 em inglês:**

<u>Table 1</u> : Characteristics of the sample* (n = 401).....	99
--	----

<u>Table 2</u> : Reason for referral for prenatal genetic evaluation. ....	100
--	-----

<u>Table 3</u> : Relationship between the increased nuchal translucence above the 95th percentile (p95) and the presence of congenital anomalies and chromosomal abnormalities .....	101
--	-----

<u>Table 4</u> : Chromosomal anomalies in pregnancies with adequate NT measurements (14 cases in 275 pregnancies) .....	102
--	-----

<u>Table 5</u> : Congenital defects with augmented translucence (above the 95 percentile) and normal karyotype in the cases with adequate NT measurement .....	103
---	-----

<u>Table 6</u> : Congenital defects with normal translucence and normal karyotype in the cases with adequate NT measurement .....	104
--	-----

<u>Table 7</u> : Congenital defects with normal karyotype in the cases with inadequate NT measurement .....	105
--	-----

<u>Table 8</u> : Effectiveness of NT measurement for detection of congenital anomalies ...	106
--	-----

### **Tabelas do Artigo 2 em português**

<u>Tabela 1</u> : Erros Inatos do Metabolismo já descritos em associação à translucência nugal aumentada no primeiro trimestre de gestação .....	112
---	-----

<u>Tabela 2</u> : Gestações em risco para Erros Inatos do Metabolismo avaliadas no ambulatório de Diagnóstico Pré-Natal (n = 19 casos).....	114
--	-----

---

**Tabelas do Artigo 2 em inglês**

<u>Table 1</u> : Inborn Errors of Metabolism that have been previously described in association with increased nuchal translucency during the first trimester of pregnancy.....	128
<u>Table 2</u> : Pregnancies at risk for Inborn Errors of Metabolism (IEM) evaluated at the outpatient clinic for Prenatal Diagnosis of the Medical Genetics Department (n = 19 cases) .....	130

---

**LISTA DE QUADROS**

<u>Quadro 1</u> : A técnica padrão de medida da translucência nugal .....	15
<u>Quadro 2</u> : Mecanismos relacionados à origem de uma anomalia dos vasos linfáticos que pode explicar o aumento da translucência nugal e o higroma cístico.....	32
<u>Quadro 3</u> : Manejo das gestações com translucência nugal aumentada .....	36
<u>Quadro 4</u> : Protocolo de investigação da medida da translucência nugal em gestações com diferentes situações de risco para anomalias genéticas .....	46
<u>Quadro 5</u> : Cálculo das medidas de desempenho para a medida da translucência nugal na detecção de anomalias congênitas.....	48

**RESUMO:**

A medida da translucência nucal (TN) entre 11 e 14 semanas de gestação é um exame ultra-sonográfico que mede a camada líquida na região cervical posterior do feto, sendo observado um aumento de espessura nas anomalias cromossômicas, especialmente na trissomia 21. Com sua crescente utilização, outras anormalidades fetais têm sido descritas em associação a um aumento da TN. O objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho da medida da TN na detecção de diferentes anomalias fetais e outros efeitos adversos para a gestação.

Realizou-se de um estudo observacional, no período de 1996 a 2004, com gestantes avaliadas no Ambulatório de Aconselhamento Genético para Diagnóstico Pré-natal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por risco aumentado de anomalia congênita, e que haviam realizado a medida da TN. Foram consideradas adequadas as TN realizadas de acordo com a padronização da Fundação de Medicina Fetal de Londres, e aumentadas aquelas TN com valor cima do percentil 95 para idade gestacional. Das 443 gestantes avaliadas, 38 seguimentos foram perdidos, 4 gestações estavam em curso na análise final dos dados, finalizando 401 gestações com desfecho conhecido. Em 275 gestações com TN adequada, a medida aumentada foi significativamente associada a anormalidades congênitas em geral ( $p$  0,000000), cromossomopatias ( $p$  0,000059) e perdas gestacionais ( $p$  0,000000), sendo aumentada em oito dos 14 casos de cromossomopatia e em 6/7 dos casos com Síndrome de Down. Por outro lado, no grupo das TN inadequadas (126 casos), a associação entre TN aumentada não foi significativa para defeitos congênitos em geral ( $p$  0,641396), nem para cromossomopatias ( $p$  0,329194) ou perdas gestacionais ( $p$  0,096092).

Especificamente com relação aos erros inatos do metabolismo (EIM) no feto, foram localizados relatos e séries de casos com TN aumentada em dez diferentes EIM.

Nas dezenove gestantes com história familiar de EIM e com medida da TN, houve um caso de uma menina afetada por MPS I com TN aumentada, e um de Raquitismo Resistente à Vitamina D com TN normal. Nos outros 17 casos, a medida da TN foi normal e não havia evidência de um EIM.

Entre as novas associações de TN aumentada com síndromes genéticas, relatamos um paciente com Síndrome de Artrogripose, Anomalia renal e Colestase (ARC), cuja análise molecular na Universidade de Birmingham identificou uma mutação sem sentido (1518C>T) em homozigose no gene *VPS33B*.

Concluiu-se que o desempenho da TN na detecção de anomalias congênitas depende da qualidade do exame, sendo que uma medida adequada aumentada está significativamente associada a defeitos congênitos, cromossomopatias e a outros desfechos gestacionais adversos, e que a sensibilidade da TN é especialmente elevada na detecção da síndrome de Down.

## SUMMARY

Nuchal translucency (NT) between 11-14 weeks of gestation is a sonographic measurement of the subcutaneous collection of fluid in the posterior fetal neck, which is increased in chromosomal anomalies, especially Down syndrome. With the widespread use of NT screening, other fetal anomalies are being described in association with increased nuchal translucency thickness in first trimester. The objective of this study was to evaluate nuchal translucency performance in detection of different fetal anomalies and in other adverse pregnancy effects.

We performed an observational study, between January 1996 and December 2004, in pregnant women that were evaluated in an outpatient clinic for genetic counseling before the prenatal diagnosis, in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, which had performed a NT scan. NT measurement was considered **accurate** when performed in according to a standard protocol developed by Fetal Medicine Foundation of London (FMF), and values above 95<sup>th</sup> percentile were defined as increased NT. Four hundred and forty three pregnancies were evaluated, of which 38 were lost to follow-up and four pregnancies were still ongoing on final analysis, remaining 401 with known outcome. NT measurement was considered accurate in 275 pregnancies, and increased values were significantly associated with congenital anomalies ( $p < 0,000000$ ), chromosomal disorders ( $p < 0,000059$ ) and pregnancy losses ( $p < 0,000000$ ), and eight out of 14 cases of chromosomal anomalies, including six out of seven Down syndrome cases presented an increased NT. On the other hand, increased inaccurate NT were not significantly associated with congenital defects ( $p < 0,641396$ ), chromosomal anomalies ( $p < 0,329194$ ) or pregnancies losses ( $p < 0,096092$ ).

In respect with inborn errors of metabolism (IEM) in the fetus, we were able to retrieve published reports on increased NT for ten different IEM. In nineteen pregnancies in risk for IEM which had performed NT measurement, there was one case of an increased NT with Mucopolysaccharidosis type I, and one pregnancy with a normal NT in an affected girl with Vitamin D resistant rickets. For the remaining seventeen patients, there was no evidence of an IEM.

Among genetic syndromes with increased NT that had not been described before, there was one case of Arthrogyryposis, Renal anomaly and Cholestasis (ARC syndrome), for which molecular analysis performed in collaboration with Birmingham University showed a nonsense mutation (1518C>T) in VPS33B gene.

We conclude that NT performance in detection of congenital anomalies depends on quality of scan, and an accurate NT with increased thickness is significantly associated with congenital defects, chromosomal anomalies and other adverse pregnancy outcomes. NT is especially sensitive for detection of Down syndrome.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 A detecção pré-natal de anomalias fetais**

Os avanços da ultra-sonografia e das técnicas laboratoriais têm permitido a detecção pré-natal para um número cada vez maior de anormalidades fetais. Assim, torna-se muito importante que os diferentes profissionais envolvidos no diagnóstico pré-natal possam compreender e manter-se atualizados em todas as etapas do processo, permitindo um melhor acompanhamento das gestantes em risco de anomalias fetais.

Para gestantes com risco bem estabelecido *a priori* de patologia fetal está indicada a realização de estudo citogenético, bioquímico ou molecular que possibilite um diagnóstico de certeza.

Por outro lado, como uma porção significativa dos defeitos congênitos acontece em mulheres consideradas de baixo risco (jovens e sem antecedentes desfavoráveis), diversas técnicas vêm sendo desenvolvidas para a triagem de gestações com risco maior de anormalidade fetal, incluindo a medida da translucência nugal que é o objeto de estudo deste trabalho.

#### **1.1.1 Abordagens para o diagnóstico pré-natal**

##### **1.1.1.1 Ultra-sonografia**

O ultra-som é a principal ferramenta diagnóstica para a detecção de anormalidades congênitas. Permite o exame da anatomia interna e externa do feto e a detecção de defeitos congênitos maiores, assim como de marcadores sutis para anormalidades cromossômicas e síndromes gênicas. Embora algumas mulheres apresentem um alto risco de anomalia fetal por história familiar ou exposição a

teratógenos, a maioria das anormalidades fetais acontece em pacientes consideradas de baixo risco. Conseqüentemente, o ultra-som deve ser oferecido a todas as gestantes. O exame é oferecido usualmente entre 18 e 23 semanas de gestação, devendo ser realizado de maneira sistemática para identificar defeitos fetais maiores e menores (PILU & NICOLAIDES 1999).

Com o desenvolvimento tecnológico e o acesso a realização de exames ultrasonográficos para um maior número de gestantes, o principal desafio na detecção intra-útero de malformações êmbrio-fetais passou para o primeiro trimestre de gestação (VILLE et al., 1998).

Até alguns anos atrás, o ultra-som precoce tinha a finalidade de datar a gestação através da medida do comprimento crânio-nádega (CCN). A melhor resolução dos aparelhos tem permitido a identificação precoce de defeitos êmbrio-fetais. O termo “sonoembriologia” designa a descrição da anatomia embrionária, as relações anatômicas normais e o desenvolvimento de anormalidades, da forma como são visualizados ao ultra-som (BLAAS & EIK-NES 1999).

Em um estudo para avaliação do ultra-som de primeiro trimestre para a detecção de anomalias estruturais foi estimada sensibilidade em torno de 60%, com especificidade de 89,9%. As anomalias fetais mais freqüentemente detectadas no primeiro trimestre foram alterações de sistema nervoso central e higroma cístico, e a pior sensibilidade foi para defeitos de membros (0%) e *spina bifida* (0%). A combinação dos estudos de primeiro e de segundo trimestres atinge uma sensibilidade de 81% para a detecção de malformações (WHITLOW et al., 1999).

Entre os novos marcadores ultra-sonográficos que vem sendo descritos para identificação de gestações em risco para cromossomopatia, encontra-se a medida do osso nasal, havendo descrição de hipoplasia do osso nasal em fetos síndrome de Down. No

primeiro trimestre, o osso nasal é visível à ultra-sonografia como uma linha mais espessa paralela à pele como um “sinal de igual” em uma imagem de perfil fetal, no mesmo período da medida da translucência nucal. Em fetos com Síndrome de Down, o osso nasal está ausente em 70% dos casos, e em menos de 1% dos fetos cromossomicamente normais na população caucasiana e 10% da população de origem africana. No entanto, para o bom desempenho deste marcador na triagem de gestações em risco para Síndrome de Down é fundamental o treinamento adequado dos ultra-sonografistas (NICOLAIDES 2004).

#### **1.1.1.2 Triagem sérica**

A triagem sérica materna no segundo trimestre de gestação baseia-se nas dosagens de alfa-fetoproteína, beta-hCG e estriol não-conjugado no soro materno, sendo realizada entre 15 e 22 semanas. Combinada com a idade materna, permite detectar até 72% das gestações afetadas por Síndrome de Down, com uma taxa de falso-positivos em torno de 5%. A triagem em soro materno no primeiro trimestre de gestação utiliza a dosagem da PAPP-A (*Pregnancy Associated Plasma Protein A*) e beta-hCG livre; apresenta um índice de detecção para a Síndrome de Down de 62% para uma taxa de falso-positivos de 5% (WALD et al., 1995).

Um modelo teórico a partir da revisão de diversos estudos disponíveis na literatura concluiu que a triagem integrada, combinando a dosagem de PAPP-A e a medida da translucência nucal no primeiro trimestre de gestação com os marcadores séricos no segundo trimestre obtém a melhor taxa de detecção para a Síndrome de Down (85%), com uma menor taxa de falso-positivos (0,9%); assim, reduzir-se-ia significativamente o número de procedimentos invasivos, e conseqüentemente a taxa de perda de fetos normais decorrente (WALD et al., 1999). No entanto, surgiram diversas

críticas relativas a este modelo, uma vez que pressupõe que a paciente só saberia o resultado dos exames no segundo trimestre de gestação, o que é eticamente questionável.

A tabela 1 resume o desempenho dos diversos testes de triagem utilizados para detecção de defeitos cromossômicos.

**Tabela 1: Taxa de detecção de trissomia 21 e de falso-positivos dos testes de triagem**

<b>Teste de triagem</b>	<b>TD</b>	<b>FP</b>
IM	30 (50)	5 (15)
IM + beta-hCG e PAPP-A com 11-14 semanas	60	5
IM + TN com 11-14 semanas	75 (70)	5 (2)
IM + TN e ON com 11-14 semanas	90	5
IM + TN + beta-hCGe PAPP-A com 11-14 semanas	90 (80)	5 (2)
IM + TN e ON + beta-hCGe PAPP-A com 11-14 semanas	97 (95)	5 (2)
IM + triagem sérica com 15-18 semanas	60-70	5
Ultra-som para defeitos fetais e marcadores com 16-23 semanas	75	10-15

beta-hCG: gonadotrofina coriônica humana

FP: taxa de falso-positivos

IM: idade materna

ON: osso nasal

PAPP-A: proteína A associada a gestação

TD: taxa de detecção

TN: translucência nucal

Fonte: (NICOLAIDES 2003)

### 1.1.1.3 Procedimentos invasivos

Para as gestantes com risco bem estabelecido *a priori* de patologia fetal para a qual existe diagnóstico pré-natal disponível estão indicadas técnicas invasivas de coleta de material fetal que possibilitam o estudo citogenético, bioquímico ou molecular (SANSEVERINO et al., 2001).

As principais indicações para coleta de material fetal estão resumidas na tabela 2.

#### **Tabela 2: Principais indicações para diagnóstico pré-natal através de coleta de vilosidades coriônicas ou amniocentese**

---

Idade materna avançada (acima de 35 anos)<sup>a</sup>  
Filho com cromossomopatia  
Pais portadores de translocações cromossômicas  
Filho com Erro Inato do Metabolismo  
Doenças gênicas com diagnóstico molecular possível  
Translucência nucal aumentada  
Malformação fetal na ecografia  
Triagem sérica alterada

---

<sup>a</sup> A definição de idade materna avançada varia nos diversos centros. No HCPA considera-se indicada amniocentese para gestantes a partir dos 38 anos de idade.

Em mulheres com idade materna avançada, uma menor taxa de exames invasivos, especialmente de biópsia de vilosidades, vem sendo observada após a introdução rotineira da medida da TN (CHASEN et al., 2004).

A biópsia de vilosidades coriônicas (BVC) consta da retirada de fragmentos de placenta através de uma agulha, guiada por ultra-sonografia. A via preferencial é a

trans-abdominal. Pode ser realizada entre 11 e 14 semanas, e tem um risco de abortamento em torno de 1 a 1,5%. O material coletado pode ser analisado diretamente e após cultivo, sendo utilizado para estudo citogenético, ensaio enzimático e análise molecular (SANSEVERINO et al., 2001).

A amniocentese é a retirada de líquido amniótico por agulha, guiada por ultra-sonografia. Ela pode ser realizada com segurança a partir de 15 semanas e tem um risco de abortamento de 0,5 a 1% (ELIAS et al., 1998). O material utilizado para análise são as células fetais flutuantes no líquido que podem ser utilizadas para estudo citogenético, ensaio enzimático ou análise molecular (SANSEVERINO et al., 2001). Permite ainda que o sobrenadante seja utilizado para dosagem de metabólitos.

A amniocentese precoce (antes das 14 semanas de idade gestacional) está associada a um risco maior de complicações relacionadas ao procedimento e maior taxa de perda gestacional (BRUMFIELD et al., 1996), assim como a um maior risco de alterações ortopédicas no recém-nascido (PHILIP et al., 2004).

A cordocentese é a punção de vaso umbilical para retirada de amostra de sangue fetal. Uma agulha guiada por ultra-sonografia é introduzida na cavidade amniótica e depois punciona o vaso. Este procedimento é utilizado quando a idade gestacional é avançada, na ausência de líquido amniótico ou quando é necessária uma confirmação diagnóstica mais rápida de uma alteração citogenética (ELIAS et al., 1998). O risco de perda fetal fica entre 2 a 5%.

Uma nova alternativa para a coleta precoce de material fetal para diagnóstico pré-natal é a celocentese, que consta da punção da cavidade celômica entre 7-8 semanas de gestação, guiada por ecografia, e coleta de 1-2 mL de líquido que pode ser utilizado para técnicas moleculares. Um relato recente descreveu o diagnóstico pré-natal bem sucedido em 9 casos, sendo dois casos de determinação de paternidade e em

sete casos de doenças gênicas (MAKRYDIMAS et al., 2004). Porém seu uso ainda é muito limitado para que se estabeleça sua segurança.

#### **1.1.1.4 Alternativas para o diagnóstico pré-natal de cromossomopatias.**

A técnica de FISH (*fluorescence in-situ hybridisation*) tem sido usada com sucesso no diagnóstico pré-natal para a detecção das aneuploidias mais comuns (X, Y, 21, 18, 13), também com a vantagem de poder ser realizada diretamente, sem cultura, fornecendo um diagnóstico mais rápido (VAN OPSTAL et al., 1993; FELDMAN et al., 2000).

A detecção molecular de trissomias humanas pode ser realizada através de uma técnica baseada em PCR (*polimerase chain reaction*) associada à densitometria computadorizada a laser, sendo considerada uma técnica rápida, segura e de custo relativamente baixo. Sua principal vantagem é possibilitar a análise de células diretamente, sem necessitar de cultivo, podendo compensar eventuais falhas de cultura, além da rapidez para fornecer um diagnóstico e da possibilidade de automatização (PENA 1998).

Um a outra técnica que vem sendo utilizada é a CGH (*comparative genomic hybridization*). Recentemente foi descrita a possibilidade de diagnosticar aneuploidias e determinar o sexo fetal em líquido amniótico sem células, analisando o DNA livre no sobrenadante, através de *microarrays* para CGH (LARRABEE et al., 2004)

#### **1.1.2 Ecocardiografia fetal**

A ecocardiografia fetal, iniciada no final da década de 70, permite

identificar a maioria das anomalias cardíacas estruturais graves e dos distúrbios do ritmo cardíaco após a 18-20 semanas de gestação, permitindo o tratamento intra-útero das arritmias, o encaminhamento das malformações cardíacas graves para hospitais especializados e o aconselhamento familiar (SANSEVERINO et al., 2001).

Diversos estudos recentes tem avaliado o desempenho da ecocardiografia fetal precoce para a detecção de cardiopatias congênitas (CARVALHO 2005) e serão discutidos posteriormente no tópico TN e cardiopatias.

### **1.1.3 O aconselhamento genético pré-natal**

Aconselhamento genético é o processo que possibilita que pacientes e familiares em risco para uma doença que pode ser genética sejam informados das conseqüências desta doença, da probabilidade de desenvolvê-la e transmiti-la, das alternativas terapêuticas e preventivas (HARPER 1998).

O desenvolvimento de técnicas para diagnosticar as doenças genéticas intra-útero tornou o diagnóstico pré-natal parte integrante do processo de aconselhamento genético, uma vez que costuma ser a principal opção dos casais com risco para a prole de doenças genéticas graves e sem tratamento (HARPER 1998).

O momento ideal de aconselhamento genético com vistas ao diagnóstico pré-natal é antes da concepção (HARPER 1998; MILUNSKY & MILUNSKY 1998). Isto possibilita que, em um momento de menor ansiedade para o casal, se estabeleça o diagnóstico correto da condição, sejam realizados exames adicionais nos pais (cariótipo, estudos moleculares, etc.), se estabeleça o risco efetivo de recorrência, se identifique se existem métodos diagnósticos pré-natais disponíveis, se esclareça quais os riscos e os custos envolvidos, se discutam as alternativas decorrentes de um diagnóstico pré-natal

normal ou anormal, permitindo ao casal uma decisão reprodutiva mais consciente (SANSEVERINO et al., 2001).

As principais indicações para aconselhamento genético pré-natal são apresentadas na tabela 3.

---

**Tabela 3: Principais indicações para aconselhamento genético pré-natal**

---

Idade materna avançada

História familiar ou pessoal de cromossomopatia

História familiar ou pessoal de síndrome gênica

História familiar ou pessoal de doenças metabólicas

História familiar ou pessoal de malformações congênitas

Perdas gestacionais repetidas

Consangüinidade

Exposição a teratógenos

---

Na gestação, alguns aspectos importantes devem ser abordados com o casal durante a consulta de aconselhamento genético, preferencialmente antes da realização de exames invasivos. Devem fazer parte da avaliação genética pré-natal: história obstétrica, história clínica e história familiar do casal, identificação de qual a anormalidade em risco e sua probabilidade de ocorrência, qual o exame pré-natal disponível e como vai ser realizado, qual o tempo de espera até o resultado, quais diagnósticos podem ser obtidos através deste exame, quais os riscos envolvidos na realização do procedimento invasivo e quais as conseqüências de um resultado anormal (WAURIN 1998).

A ansiedade do casal até a obtenção do resultado após um exame invasivo está sempre presente; no entanto, costuma ser maior naquelas gestações inicialmente

consideradas de baixo risco e que são surpreendidas durante a gestação por uma alteração na triagem sérica ou anormalidades na ecografia (WAURIN 1998).

Infelizmente, o uso crescente e disseminado de técnicas para diagnóstico pré-natal, especialmente a ultra-sonografia, tem substituído muitas vezes o aconselhamento genético, com prejuízo para o casal e para família das outras etapas do processo (HARPER 1998).

Sabe-se que o fator mais importante nas decisões reprodutivas de casais que passaram por aconselhamento genético, após terem tido um filho com uma anormalidade genética, multifatorial ou relacionada, é o risco estimado de recorrência (PINA-NETO & PETEAN 1999). Assim, a finalização de um processo de aconselhamento genético pré-natal deveria incluir a avaliação do desfecho da gestação, com exame do recém-nascido, ou, em caso de perda gestacional, exame anátomo-patológico / necropsia. Isto é especialmente importante em casais sem risco prévio e que foram avaliados por anormalidades fetais detectadas durante a gestação. Isto pode permitir a readequação do risco estimado para aquele casal, contribuindo para o planejamento familiar.

## 1.2 A medida da translucência nugal

A associação entre o acúmulo de líquido na nuca no primeiro trimestre de gestação e Síndrome de Down foi inicialmente relatada em 7 fetos com trissomia 21, detectados em uma amostra de 112 pacientes submetidas à coleta de vilosidades coriônicas para cariótipo fetal (SZABO & GELLEN 1990). Outros estudos associam a presença de higroma cístico cervical a alterações cromossômicas (VAN ZALEN-SPROCK et al., 1992).

Em 1992, Nicolaidis e colaboradores propuseram o termo **translucência nugal** (TN) para descrever a lâmina líquida presente na região cervical posterior dos fetos no primeiro trimestre de gestação e sugeriram a utilização sistemática TN como um marcador ultra-sonográfico para identificar gestações com risco elevado para cromossomopatias (NICOLAIDES et al., 1992).

Desde então, diversos trabalhos têm comprovado o bom desempenho da TN na detecção pré-natal de cromossomopatias em diferentes populações (TAIPALE et al., 1997; SNIJDERS et al., 1998; BRIZOT et al., 2001).

Em nosso meio, a medida da translucência nugal vem crescentemente sendo utilizada para a triagem populacional de alterações cromossômicas e outras anomalias fetais (MAGALHÃES 1999).

### 1.2.1 A técnica da medida da translucência nugal

De acordo com a técnica padronizada pela Fundação de Medicina Fetal (FMF), a TN deve ser medida entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gestação, correspondendo a um comprimento crânio nádega (CCN) mínimo de 45 mm e máximo de 84 mm, a partir de uma boa imagem sagital do feto em uma posição neutra, ampliada

de forma a ocupar 75% da tela, distinguindo o âmnio da pele fetal e medindo a espessura máxima da TN posicionando-se os *calipers* na linha clara que define a TN (SNIJDERS et al., 1998).

A técnica padrão de medida da TN é resumida no quadro 1.

Em fetos normais há uma variação fisiológica na medida da translucência nugal entre 9 e 14 semanas de gestação (PAJKRT et al., 1995). Como se sabe que mesmo os fetos com anomalias cromossômicas apresentam um crescimento normal no primeiro trimestre da gestação, a medida da translucência nugal deve ser correlacionada à medida do comprimento cabeça-nádega (CCN) para o cálculo do risco ajustado (SCOTT et al., 1996).

Nos fetos normais, a mediana e o percentil 95 da TN para um CCN de 45 mm são 1,2 e 2,1 mm, respectivamente; os mesmos parâmetros para 84 mm são 1,9 e 2,7 mm. O percentil 99 não varia significativamente com a idade gestacional e está em torno de 3,5 mm (SNIJDERS et al., 1998).

O limite de 45 mm foi estabelecido porque um exame de triagem necessita confirmação diagnóstica, e a coleta de vilosidades antes das 10 semanas foi associada a defeitos de redução de membros. Além disto, posteriormente foi constatado que a maioria das anomalias fetais maiores só poderia ser diagnosticada no exame da TN a partir das 11 semanas, como por exemplo, a acrania que só pode ser vista a partir deste período, que é quando já deveria ter ocorrido a ossificação do crânio fetal (NICOLAIDES 2004)

As razões para estabelecer o limite superior em 13 semanas e 6 dias (CCN de 84 mm) foram: 1) propiciar às mulheres com fetos anormais a interrupção mais precoce da gestação; 2) diminuição na incidência de acúmulo de líquido em fetos anormais após as 14 semanas; e 3) queda no sucesso da medida da TN, que cai de 98-

100% com 10-13 semanas para 90% com 14 semanas, pela tendência do feto de assumir uma posição vertical dificultando a obtenção de uma imagem apropriada (NICOLAIDES 2004).

Para o cálculo de risco para Síndrome de Down, maneira mais acurada é a que utiliza o delta TN, que corresponde à diferença entre o valor esperado (mediana) e o valor obtido da TN para um determinado CCN em determinada população. A utilização de múltiplos da mediana (MoM), como ocorre na triagem sérica, não é adequada, uma vez que os MoM da TN não obedecem a uma distribuição normal, mesmo após transformação logarítmica, o desvio padrão não é constante, diminuindo conforme a idade gestacional, o que leva a super-estimativa do risco com 11 semanas e sub-estimativa com 13 semanas (SPENCER et al., 2003).

A medida da TN não é influenciada significativamente por origem étnica, paridade, número de gestações, fumo, diabete materno, reprodução assistida, sangramento no primeiro trimestre ou sexo fetal (NICOLAIDES 2004).



**Figura 1:** Feto com acúmulo de líquido subcutâneo na região posterior do pescoço

Fonte: <http://www.fetalmedicine.com/f-fmf.htm>

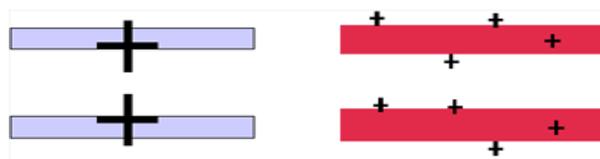


**Figura 2:** Translucência nuchal aumentada em um feto com idade gestacional de 12 semanas

Fonte: <http://www.fetalmedicine.com/f-fmf.htm>

### Quadro 1 – A técnica padrão de medida da translucência nucal

- O comprimento crânio-nádega (CCN) do feto deve estar entre 45 e 84 m.
- Uma boa imagem sagital deve ser obtida, com o feto na posição horizontal na tela. Na imagem correta o perfil fetal é claramente visualizado.
- O feto deve estar em uma posição neutra, com a cabeça na linha da coluna, nem hiperextendida ou fletida.
- Preferencialmente, somente a cabeça fetal e porção superior do tórax devem ser incluídas. A ampliação da imagem deve ser tão grande quanto possível e sempre deve ser tal que qualquer leve movimento dos *callipers* produza somente 0,1 mm de mudança na medida.
- A parte mais larga da translucência deve ser medida.
- A medida deve ser realizada na borda interna da linha horizontal, com os *callipers* posicionados na linha que define a espessura da translucência nucal – a barra transversa do *calliper* deve ser mal visível na linha clara do limite da translucência e não no líquido cervical.



- No aumento da imagem (antes e após o congelamento) é importante diminuir o ganho de imagem. Isto evita o erro de colocar o calliper na borda externa da linha o que causa uma medida subestimada. Não use o comando de harmonização de imagem para a medida da translucência porque isto torna a linha mais espessa e subestima a medida.
- Deve se ter o cuidado de distinguir entre a pele fetal e a membrana amniótica.
- Durante o exame, mais de uma medida deve ser realizada, e a maior delas, que obedecer a todos os critérios acima, deve ser registrada no banco de dados. É boa prática guardar pelo menos uma das imagens para o seu registro de pacientes.



Fonte: <http://www.fetalmedicine.com/f-downs.htm>

### **1.2.2 A medida da translucência nugal como marcador de anomalias cromossômicas**

A combinação dos riscos derivados da idade materna com a medida da translucência nugal entre 10 e 13 semanas permite identificar fetos com trissomias com uma taxa de falso-positivos de 5% e uma sensibilidade de 85%, um resultado favorável quando comparado à triagem baseada na idade materna avançada isoladamente (20 a 30%) ou na combinação de idade materna e triagem sérica (50 a 60%) (NICOLAIDES et al., 1994). Com relação ao risco decorrente da idade materna, uma translucência nugal de 3 mm está associada a um risco 4 vezes maior de Síndrome de Down e uma medida acima de 3 mm, a um risco 29 vezes maior de trissomias 21, 18 e 13 (PANDYA et al., 1994). Especificamente com relação à trissomia 13, 80% dos fetos podem ser identificados entre 10 e 14 semanas de gestação em um programa de triagem combinando a medida da translucência nugal e a idade materna (SNIJDERS et al., 1999).

Uma análise envolvendo 96.127 gestantes utilizou uma estimativa de risco para trissomia 21 combinando idade materna avançada e medida da translucência nugal em relação ao comprimento cabeça-nádega (CCN). A tabela 1 mostra a estreita correlação entre esta estimativa de risco e a prevalência efetivamente observada de Síndrome de Down. Neste trabalho, o ponto de corte para a indicação de exame invasivo foi definido como um risco maior ou igual a 1/300 para trissomias. Foram diagnosticados 326 casos de Síndrome de Down através de cariótipo pré ou pós natal, sendo 268 casos em mulheres com um risco calculado maior ou igual a 1/300 (82,2%), e 58 casos nas mulheres com risco inferior a 1/300 (17,8%). Assim, este critério permitiu a detecção de 82% das gestações afetadas por trissomia 21. Entretanto, os autores

comentam que utilizando este cálculo de risco ainda são necessários 30 exames invasivos para cada feto com Síndrome de Down (SNIJDERS et al., 1998).

**Tabela 4 – Acurácia do risco estimado de trissomia 21 pela combinação de idade materna e espessura da translucência nugal.**

<b>Risco médio estimado de trissomia 21 (pré ou pós natal)</b>	<b>Prevalência observada de trissomia 21 no concepto</b>
1/7 (1/2-1/19)	87/1305 (1/7)
1/59 (1/20-1/99)	49/2011 (1/41)
1/198 (1/100-1/299)	32/5096 (1/159)
1/632 (1/300-1/999)	31/18279 (1/589)
1/1504 (1/1000-1/1999)	14/19445 (1/1389)
1/3702 (1/2000-1/6000)	13/49991 (1/3846)

fonte: (SNIJDERS et al., 1998).

Em alguns estudos, os casos com translucência nugal aumentada ou higroma cístico são analisados da mesma forma (TAIPALE et al., 1997). Outros estudos utilizam o termo translucência nugal septada e não septada (VAN VUGT et al., 1996). Atualmente se aceita a denominação de translucência nugal em todos os casos de acúmulo de líquido na região cervical do feto no primeiro trimestre, havendo ou não septação (NICOLAIDES 2004).

Alguns grupos questionavam a validade da translucência nugal como método de triagem para a população em geral, considerando as dificuldades técnicas e não reprodutibilidade dos resultados originalmente descritos (KORNMAN et al., 1996).

Em uma análise da variabilidade na especificidade e na sensibilidade entre diversos estudos publicados sobre a associação entre síndrome de Down e medida da

translucência nucal aumentada, os índices de detecção variaram de 29 a 100%, utilizando a taxa de 5% de falso-positivos, com um ponto de corte de 3 mm. Nesta análise, foi considerado viés de verificação quando a seleção dos casos para averiguação do desfecho dependeu do resultado do exame; ou seja, como a amniocentese só era indicada para aqueles casos com TN aumentada, os fetos com síndrome de Down e translucência nucal normal teriam 52% de probabilidade de terem seu diagnóstico perdido por óbito no período gestacional (taxa de perda esperada na Síndrome de Down). Os índices mais elevados na sensibilidade e na especificidade foram verificados naqueles trabalhos com viés de verificação. Mesmo assim, a diferença na sensibilidade é maior do que a esperada somente pelo viés. Os autores sugerem que a experiência do ultra-sonografista pode ser o determinante para esta diferença (MOL et al., 1999).

A recomendação atual da FMF é que a triagem pré-natal de cromossomopatias no primeiro trimestre requer: 1) aconselhamento adequado da gestante; 2) medida da TN por ultra-sonografista treinado; 3) dosagem de beta-HCG e PAPP-A por laboratório que demonstra bom desempenho com garantia de qualidade; 4) um programa para o cálculo de risco que utiliza um algoritmo baseado em evidências científicas. Estes procedimentos permitem a detecção de 90% dos casos de Síndrome de Down, para uma taxa de falso-positivos de 5% (<http://www.fetalmedicine.com/f-downs.htm>).

Com relação a alterações de cromossomos sexuais, o aumento da translucência nucal está associado à Síndrome de Turner (45, X0), mas outras aneuploidias sexuais não estão significativamente relacionadas à medida da TN (SEBIRE et al., 1998).

A translucência nucal aumentada também já foi relacionada a anomalias cromossômicas estruturais (SEPULVEDA et al., 2001; HOLMES et al., 2005).

### **1.2.3. A translucência nucal aumentada em fetos com cariótipo normal.**

Diversos estudos têm procurado avaliar o resultado da gestação naqueles fetos que apresentaram TN alterada e o cariótipo fetal foi normal (BILARDO et al., 1998; SOUKA et al., 1998; VAN VUGT et al., 1998; PAJKRT et al., 1999; SOUKA et al., 2001; HYETT 2002; SENAT et al., 2002; MAYMON & HERMAN 2004; SOUKA et al., 2005).

Um estudo comparou 89 recém-nascidos vivos que haviam apresentado TN acima de 3,5 mm e cariótipo normal com 302 recém nascidos com TN inferior a 3,5 mm. Anormalidades estruturais maiores, especialmente dos sistemas cardiovascular e esquelético, foram identificadas no grupo com TN aumentada (9/89 ou 10,1%), comparado àqueles com TN abaixo de 3,5 mm (5/302 ou 2%). A conclusão deste estudo é de que o aumento da TN é um marcador para anormalidades fetais incluindo defeitos estruturais e síndromes genéticas (BRADY et al., 1998).

Em uma série de 54 gestações referidas por TN aumentada (acima de 3 mm), em 26 casos (48%) o cariótipo foi anormal. Das 28 gestações com cariótipo normal, outras anomalias fetais foram detectadas ao ultra-som entre 9 e 15 semanas em 5 casos, e entre 16 e 20 semanas em 4 casos. As anomalias observadas foram: hidropisia, hidrotórax, exomphalos, ectopia cordis, displasia renal, artéria umbilical única. Duas gestações foram interrompidas voluntariamente. As demais gestações evoluíram sem intercorrências com uma duração média de 40 semanas. Nesta série foi observado que quanto maior a medida da TN, maior a incidência de anomalias estruturais associadas (CHA'BAN et al., 1996).

Combinando os dados de diversas pequenas séries de casos, de um total de 510 fetos cromossomicamente normais com TN aumentada, defeitos estruturais foram descritos em 77 deles, correspondendo a 15% dos casos (SOUKA & HEATH 1999).

No projeto colaborativo coordenado pela FMF, em 100.000 gestações foram encontradas 4116 gestações únicas de fetos com TN acima do percentil 95 para o comprimento crânio-nádega e com cariótipo normal, sendo que 3,9% apresentavam anomalias estruturais ou síndromes genéticas (SOUKA & HEATH 1999).

As displasias esqueléticas estão entre as doenças gênicas que frequentemente se manifestam no primeiro trimestre com aumento da TN (MAKRYDIMAS et al., 2001).

Entre as diversas condições que têm sido descritas em associação a TN aumentada, novas síndromes são relatadas, como por exemplo, um novo tipo de displasia esquelética letal em um bebê, filho de um casal consanguíneo, no qual a medida da translucência nucal foi de 5 mm com 13 semanas de gestação (MORTON et al., 1998).

Seqüências malformativas também podem estar relacionadas a um aumento da TN, como por exemplo, em um caso de síndrome de regressão caudal descrito em associação a uma medida da translucência nucal de 11 mm com 13 semanas de gestação e cariótipo normal (FUKADA et al., 1999).

A tabela 5 resume as principais anormalidades já descritas em fetos com TN aumentada e cariótipo normal.

Em uma revisão recente dos estudos disponíveis na literatura envolvendo casos de TN aumentada com cariótipo normal foi confirmada a observação de que a probabilidade de uma anomalia fetal está diretamente relacionada com o aumento da medida da translucência nucal, e que a probabilidade do nascimento de um recém-nascido vivo é inversamente proporcional à medida da TN (SOUKA et al., 2005).

**Tabela 5: Anormalidades descritas em fetos com translucência nucal aumentada, reunidas pelo principal sistema comprometido**

<b>Defeitos de sistema nervoso central</b>	<b>Defeitos envolvendo o esqueleto</b>
Acrania/anecefalia	Acondrogênese
Agenesia de corpo caloso	Acondroplasia
Craniossinostose	Associação VACTER
Dandy-Walker	Cifoescoliose
Diastematomyelia	Defeitos de redução de membros
Encefalocele	Displasia cleidocraniana
Holoprosencefalia	Displasia torácica asfíxiante
Iniencefalia	Hipocondroplasia
Macrocefalia	Hipofosfatasia
Microcefalia	Nanismo captomélico
Síndrome de Fowler	Nanismo tanatofórico
Síndrome de Joubert	Osteocondrodisplasia de Blomstrand
Síndrome Hidroletal	Osteogênese imperfeita
Spina bífida	Pés tortos
Trigonocefalia C	Síndrome de costelas-curtas e polidactilia
Ventriculomegalia	Síndrome de Jarcho-Levin
	Síndrome de Nance-Sweeney
<b>Defeitos faciais</b>	Síndrome de Robinow
Agnatia/micrognatia	Síndrome de Roberts
Fenda facial	Sirenomelia
Microftalmia	<b>Anemia fetal</b>
Síndrome de Treacher-Collins	Alfa-talassemia
	Anemia de Blackfan Diamond
<b>Defeitos da nuca</b>	Anemia de Fanconi
Higroma cístico	Anemia disetitropoiética
Lipoma cervical	Parvovirose
	Porfiria eritropoiética congênita

*continua*

---

Fonte: modificado de (SOUKA et al., 2005).

**Tabela 5 (continuação): Anormalidades descritas em fetos com translucência nucal aumentada, reunidas pelo principal sistema comprometido**

<b>Defeitos pulmonares</b>	<b>Defeitos neuromusculares</b>
Hérnia diafragmática	Atrofia muscular espinal
Malformação adenomatóide cística	Distrofia miotônica
Síndrome de Fryns	Seqüência de Acinesia fetal
<b>Defeitos da parede abdominal</b>	<b>Defeitos metabólicos</b>
Extrofia de Cloaca	Deficiência de desidrogenase
Gastrosquise	de Acil-CoA de cadeia longa
Onfalocele	Gangliosidose GM1
	Mucopolissacaridose tipo VII
<b>Defeitos gastrintestinais</b>	Síndrome de Beckwith-Wiedmann
Atresia duodenal	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Atresia de esôfago	
Doença de Crohn	<b>Outros defeitos</b>
Obstrução intestinal	Anomalia <i>Body stalk</i>
	Associação CHARGE
<b>Defeitos geniturinários</b>	Deficiência imunológica
Agenesia renal	Síndrome de Brachmann-de-Lange
Displasia renal multicística	
Doença renal policística infantil	
Genitália ambígua	
Hidronefrose	
Hiperplasia adrenal congênita	
Hipospádia	
Megabexiga	
Síndrome de Meckel-Gruber	
Síndrome nefrótica	

---

Fonte: modificado de (SOUKA et al., 2005).

A distribuição do desfecho destas gestações e a presença de alterações estruturais ou síndromes genéticas em relação a diferentes intervalos da medida da TN está apresentada na tabela 6.

Com base nos estudos disponíveis até o presente momento, pode-se concluir que, nos fetos euplóides, a prevalência de anormalidades fetais e desfechos gestacionais adversos aumenta exponencialmente com a espessura da TN a partir de 3,5 mm. A possibilidade do nascimento de um bebê normal é de 70% com uma medida de 3,5 a 4,4 mm, e de 15% a partir de 6,5%. Entretanto, uma vez que seja descartada cromossomopatia, e que o feto não apresente alterações morfológicas em torno de 20-22 semanas, o risco de um desfecho perinatal adverso ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor não está significativamente aumentado (SOUKA et al., 2005).

**Tabela 6: Relação entre a espessura da translucência nucal e a prevalência de defeitos cromossômicos, abortos ou morte fetal e anormalidades congênitas .**

Translucência Nucal	Cromossomopatias	Morte fetal	Anomalias fetais maiores	Nativo normal <sup>a</sup>
<percentil95	0,2%	1,3%	1,6%	97%
percentil 95-99	3,7%	1,3%	2,5%	93%
3,5 – 4,4 mm	21,1%	2,7%	10,0%	70%
4,5 - 5,4 mm	33,3%	3,4%	18,5%	50%
5,5 – 6,4 mm	50,5%	10,1%	24,2%	30%
>6,5 mm	64,5%	19,0%	46,2%	15%

<sup>a</sup> Nesta coluna é estimada a prevalência ao nascimento de um bebê saudável sem anormalidades maiores.

Fonte: (SOUKA et al., 2005)

### **1.2.3.1 Translucência nucal e cardiopatias congênitas.**

Diversos estudos têm comprovado a associação entre TN aumentada e cardiopatias congênitas (HYETT et al., 1997; ZOSMER et al., 1999; HIIPPALA et al., 2001; MICHAILIDIS & ECONOMIDES 2001; ORVOS et al., 2002; MCAULIFFE et al., 2004). As cardiopatias congênitas são as anomalias fetais mais frequentemente descritas em fetos com nuca aumentada e cariótipo normal, tanto isoladas quanto fazendo parte de síndromes genéticas.

Por outro lado, a medida da translucência nucal não se mostrou um bom marcador para triagem de defeitos cardíacos maiores em uma população de baixo risco envolvendo 4523 gestantes, na qual apenas um dos 9 fetos com defeitos cardíacos maiores apresentava translucência nucal aumentada (SCHWARZLER et al., 1999).

A partir da revisão de vários trabalhos, estima-se que o risco de uma anormalidade cardíaca maior nos fetos cromossomicamente normais com translucência nucal acima do percentil 99 (maior do que 3,5 mm) está em torno de 5 a 10%, e este risco aumenta com o aumento da medida conforme mostrado na tabela 7. Em medidas da translucência entre o percentil 95 e 99, o aumento no risco de cardiopatias fica em torno de 1,7% (HYETT 2004; CARVALHO 2005).

Habitualmente a ecocardiografia fetal é realizada entre 18-23 semanas de gestação, em pacientes consideradas de risco para cardiopatias congênitas por apresentarem história familiar de cardiopatia congênita, diabete materno, ou exposição a teratógenos (HYETT 2004). Na população em geral, a triagem para cardiopatias costuma ser feita a partir da visualização das quatro câmaras cardíacas no ultra-som para avaliação morfológica em torno das 20 semanas, com uma sensibilidade em torno

de 26%, que é variável conforme a experiência do examinador (HYETT 2004). A partir dos estudos mostrando a associação entre TN aumentada e cardiopatia, os fetos em risco para cardiopatias congênitas têm sido identificados mais precocemente, levando ao aperfeiçoamento da ecocardiografia no final do primeiro e início do segundo trimestre de gestação (CARVALHO 2005).

**Tabela 7: Risco de anormalidade cardíaca maior em fetos cromossomicamente normais com translucência nucal aumentada**

Risco de cardiopatia congênita maior			
TN (mm)	n/1000 gestações	%	probabilidade
>percentil 95 <3,5	17	1,7	1/50
3,5 - 4,4	32	3	1/35
4,5 – 6,5	83	10	1/10
6,6 - 8,5	190	20	1/5
>8,5	643	65	1/2

TN - translucência nucal

Fonte: (CARVALHO 2005), baseado nos estudos de (HYETT 2004) e (GHI et al., 2001).

A viabilidade da ecocardiografia fetal precoce foi demonstrada em um estudo envolvendo 275 fetos com TN aumentada, dos quais 61 (22,2%) apresentavam alteração cardíaca, sendo 13,5% com anomalias estruturais e 8,7% com anomalias funcionais. Em 24 dos 37 fetos com anomalia estrutural foi diagnosticada uma cromossomopatia, e os demais tiveram cariótipo normal. A ecocardiografia precoce

detectou 33 das 37 anomalias estruturais. Os casos com ecocardiografia precoce normal, nenhum apresentou cardiopatia maior, e em 8 casos foram diagnosticados na avaliação pós-natal pequenos defeitos que não seriam visíveis em ecocardiografia pré-natal, mesmo no terceiro trimestre (estenose pulmonar leve, displasia valvular pulmonar leve, displasia mitral leve e ductus arterioso patente). Assim, os autores concluem que a ecocardiografia fetal precoce realizada por profissional experiente tem grande potencial no diagnóstico de alterações cardíacas estruturais e funcionais (LOPES et al., 2003).

Uma análise recente reuniu dados de vários centros especializados em Cardiologia Fetal para avaliar a relação da TN aumentada com diferentes tipos de cardiopatias congênitas. Em 637 casos de cardiopatia congênita com cariótipo conhecido, a TN estava acima de 3,5 mm em 22,9% dos fetos cromossomicamente normais (n = 397) e em 58,8% daqueles com anomalias cromossômicas (n = 240). Não houve diferença significativa entre o aumento da TN nos diferentes tipos de cardiopatia. A idade gestacional no diagnóstico foi significativamente menor nos fetos com TN acima de 3,5 mm, levando os autores a concluir que a medida da TN contribui para maior precocidade diagnóstica das cardiopatias congênitas (MAKRYDIMAS et al., 2005).

#### **1.2.3.2. A translucência nugal em fetos com doenças metabólicas.**

Os erros inatos do metabolismo são doenças individualmente raras, mas relativamente freqüentes como conjunto; em sua maioria apresentam um padrão de herança autossômico recessivo, portanto com 25% de possibilidade de recorrência; o diagnóstico é realizado através de técnicas laboratoriais de complexidade crescente (SANSEVERINO et al., 2000). O diagnóstico pré-natal é possível em cerca de uma

centena e meia destas patologias, a partir da análise metabólica ou molecular de material fetal coletado por técnicas invasivas (RIBEIRO et al., 2000).

Potencialmente, as doenças metabólicas que foram descritas em associação à hidropisia fetal (JAUNIAUX 1997), como por exemplo, a sialidose, poderiam estar relacionadas a um aumento da translucência nugal em um estágio mais precoce da gestação. Em um estudo de investigação de doenças lisossômicas de depósito em 33 fetos com hidropisia fetal não imune foram diagnosticados 5 casos de EIM, sendo um caso de Niemann-Pick tipo A que apresentou aumento da TN como manifestação inicial da anormalidade (BURIN et al., 2004).

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz é um exemplo de síndrome dismórfica, etiologicamente relacionada a um defeito metabólico. Trata-se de uma doença autossômica recessiva, que cursa com retardo mental, dismorfias e reversão sexual em meninos, sendo causada pela deficiência da enzima 7-deidrocolesterol redutase que leva a um defeito na síntese do colesterol com acúmulo de seus precursores. O diagnóstico pré-natal pode ser obtido através da dosagem do colesterol e precursores no líquido amniótico, assim como através de análise molecular (KELLEY, 2000). A medida da translucência nugal aumentada já foi descrita em vários pacientes com esta síndrome (HYETT et al., 1995; MAYMON et al., 1999; GOLDENBERG et al., 2004).

Com relação a outros Erros Inatos do Metabolismo, a medida aumentada da TN já foi descrita em fetos com Síndrome de Zellweger (DE GRAAF et al., 1999), Gangliosidose GM1 (BILARDO et al., 1998; DE GRAAF et al., 1999), a mucopolissacaridose tipo VII (DEN HOLLANDER et al., 2000), hiperplasia adrenal congênita (MASTURZO et al., 2001; FINCHAM et al., 2002; FLORES ANTON et al., 2003).

#### **1.2.4. Fisiopatologia da translucência nucal aumentada.**

A heterogeneidade das condições associadas a um aumento da TN sugere que deve haver mais de um mecanismo para a coleção de líquido na nuca fetal (SOUKA & HEATH 1999).

A associação entre anomalias cervicais, cistos, edema ou higroma, com doenças genéticas já é bem estabelecida na literatura há muitos anos (ELEJALDE et al., 1985; CHITAYAT et al., 1989).

Com relação ao mecanismo fisiopatológico da TN aumentada, CARVALHO (2005) comenta que quando uma associação entre duas entidades é descoberta, não se pode assumir necessariamente uma relação de causa e efeito, antes de estabelecer a plausibilidade biológica e a relação temporal, presumindo-se que a causa precede o efeito; é possível que uma associação forte entre duas entidades possa ser explicada por um terceiro fator ainda desconhecido.

Os achados histomorfológicos de vilosidades coriônicas em fetos trissômicos e gestações cromossomicamente normais mostraram uma relação inversa entre a espessura da TN, assim como o diâmetro e número de vasos capilares nos fetos com síndrome de Down, e uma redução nos vasos dos fetos com trissomia 18 em relação aos normais, sugerindo um papel do desenvolvimento anormal da placenta na etiologia da TN aumentada nas trissomias (ROBERTS et al., 2000).

Os mecanismos propostos incluem: 1) insuficiência cardíaca associada a anormalidades do coração e grandes artérias; 2) congestão venosa da cabeça e pescoço, devido à constrição do corpo fetal por seqüência de banda amniótica ou compressão do mediastino superior como na hérnia diafragmática ou no estreitamento torácico das displasias esqueléticas; 3) alteração na composição da matriz extracelular; 4) desenvolvimento anormal ou retardado do sistema linfático; 5) falha na drenagem

linfática devida à diminuição de movimentos fetais em várias doenças neuromusculares; hipoproteinemia ou anemia fetal; 7) infecções congênicas que determinam anemia ou insuficiência cardíaca (VON KAISENBERG & HYETT 1999).

Observou-se uma incidência aumentada de defeitos de septo ventricular e atrioventricular em fetos com trissomia do cromossomo 21 e translucência nucal aumentada, em comparação a recém-nascidos com esta mesma anormalidade cromossômica (HYETT et al., 1995). A partir do exame anátomo-patológico do coração de fetos com trissomia dos cromossomos 21, 18 e 13 e Síndrome de Turner, foi postulado que o estreitamento do istmo aórtico pode ser a base para o aumento da translucência nucal (HYETT et al., 1997). No entanto, o aumento da TN não está associado a um único tipo de cardiopatia, e estudos posteriores não confirmaram estes achados (CARVALHO 2005).

Um outro mecanismo sugerido para o aumento da translucência nucal em fetos trissômicos é a insuficiência cardíaca, sugerida pela expressão aumentada dos genes do peptídeo natriurético atrial e cerebral nestes fetos (HYETT et al., 1996).

Foi observada uma distribuição diferente do colágeno tipo VI em fetos com trissomia 21 em relação a fetos normais, e uma super-expressão do gene COL6A1, mapeado no cromossomo 21, comparado com o gene COL6A3, mapeado no cromossomo 2 (VON KAISENBERG et al., 1998).

Um estudo comparou o exame anátomo-patológico de sete fetos com translucência nucal aumentada com o de outros fetos da mesma idade gestacional (14-18 semanas), e o mecanismo fisiopatológico sugerido foi o edema do tecido subcutâneo relacionado à drenagem linfática deficiente (GRECO et al., 1996). Outro estudo semelhante avaliou a histologia e histoquímica da nuca em cinco fetos entre 14 e 19 semanas, sendo um com nuca normal e quatro com nuca aumentada, incluindo um caso

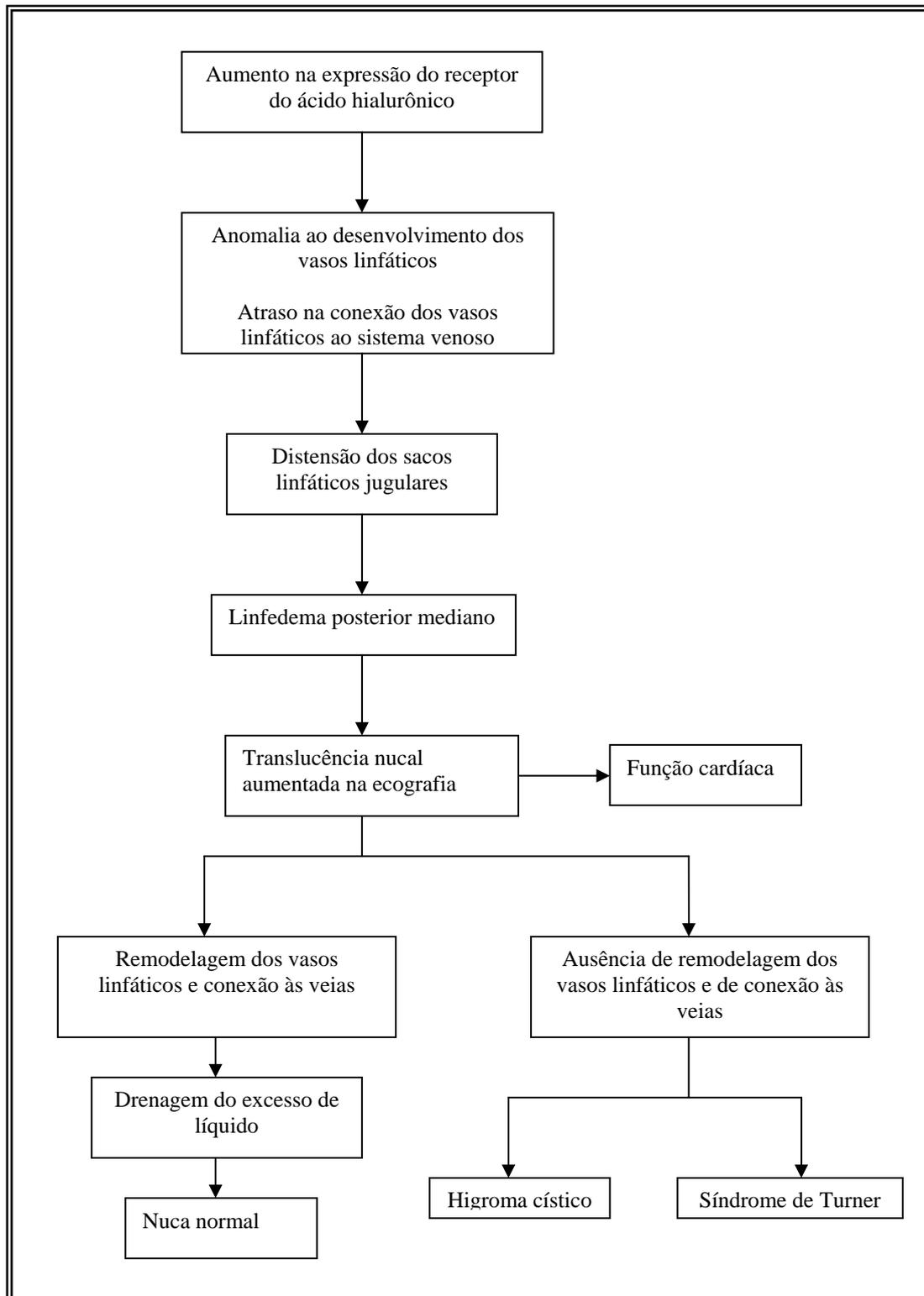
de Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, um caso de Síndrome de Down, um caso de um feto com dismorfias craniofaciais sem outras anormalidades e um caso de atresia pulmonar com septo aberto. Do ponto de vista morfológico, em comparação com a nuca normal, a nuca espessa corresponde a um edema cervical posterior, mais abundante na hipoderme, composto de células mesenquimais em uma matriz extracelular abundante. Em todos os casos de TN aumentada foi observada distensão dos sacos jugulares linfáticos laterais, e somente no caso de Síndrome de Down foi observado aumento no número de vasos linfáticos na região da nuca (L'HERMINE-COULOMB 2005).

Um estudo recente mostrou uma relação direta entre a presença de sacos linfáticos jugulares visíveis à ecografia de primeiro trimestre com translucência nucal aumentada. Em 26 fetos com TN aumentada, os sacos jugulares estavam claramente visíveis em 22 deles, e, em apenas dois fetos (com TN de 2,8 e 2,9 mm) dos 137 examinados com TN abaixo do percentil 95 do grupo controle. A probabilidade de visualização do saco jugular foi de 0,67 para TN de 3-3,5 mm e de 0,93 para TN > 3,5 mm. Estes achados reforçam o papel da linfangiogênese na etiologia da TN aumentada (BEKKER et al., 2005).

Assim, atualmente, as evidências mais fortes sugerem um papel mais importante do atraso do desenvolvimento do sistema linfático na etiologia da TN aumentada (CARVALHO 2005).

O quadro 2 resume os mecanismos que podem dar origem a alterações linfáticas relacionadas à TN aumentada, assim como explicar a transitoriedade deste achado na maioria dos casos.

**Quadro 2:** Mecanismos relacionados à origem de uma anomalia dos vasos linfáticos, que pode explicar o aumento da translucência nugal e o higroma cístico.



Fonte: (L'HERMINE-COULOMB 2005)

### **1.2.5. Estudos adicionais em gestações com translucência nucal aumentada.**

Um caso de uma síndrome do grupo CATCH 22 foi relatado em um recém-nascido com Síndrome de DiGeorge que havia apresentado TN aumentada (LAZANAKIS et al., 1998). Posteriormente, um estudo avaliou a indicação de realização rotineira de FISH para microdeleções no cromossomo 22q11 para investigação de translucência nucal aumentada, e em 75 fetos com TN aumentada e cariótipo normal testados não houve nenhum caso positivo; os autores concluem que este exame deve ser reservado àqueles casos com identificação posterior de defeitos cardíacos específicos (HOLLIS et al., 2001).

A possibilidade de detecção de defeitos cromossômicos menores em fetos com TN aumentada e cariótipo normal foi investigada através de CGH em uma amostra de 17 pacientes, e todas elas foram balanceadas (normais). O seguimento destas gestações identificou um caso de displasia espondiloepifisária e um caso de Tetralogia de Fallot; e os outros 15 recém-nascidos foram normais. Os autores concluíram que a CGH não parece aumentar a acurácia do diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas em pacientes com TN aumentada (BRISSET et al., 2003).

As infecções congênitas são relatadas em 10% dos casos de hidropisia fetal de segundo e terceiro trimestres (VON KAISENBERG & HYETT 1999). No entanto, em um estudo com 426 gestações com TN aumentada e cariótipo normal, somente 1,5% das mães tinham evidência de infecção recente e nenhum feto estava infectado (SEBIRE et al., 1997). Em um relato de três casos de hidropisia fetal relacionada a infecção fetal por parvovírus B19, um caso se manifestou no primeiro trimestre com TN aumentada (PETRIKOVSKY et al., 1996).

### **1.2.6. Manejo das gestações com translucência nucal aumentada.**

A conduta preconizada pela FMF para o manejo das gestações com TN aumentada está resumida no quadro 3.

#### **1.2.6.1. Translucência nucal entre o percentil 95 e o percentil 99.**

Nas gestações com medida da TN entre os percentis 95 e 99 (3,5 mm), a decisão do casal quanto a realização ou não do cariótipo deve levar em conta o risco específico de uma anomalia cromossômica, o qual é derivado de uma combinação de idade materna, achados ultra-sonográficos e do resultado dos marcadores séricos de primeiro trimestre, beta-hCG e PAPP-A (SOUKA et al., 2004).

Nos fetos euplóides, a prevalência de anormalidades fetais e desfechos gestacionais adversos aumenta exponencialmente com a espessura da TN a partir de 3,5 mm, conforme exposto na tabela 7. A probabilidade do nascimento de uma criança sem anormalidades maiores está em torno de 70% com uma medida de 3,5 a 4,4 mm, 50% para TN de 4,5 a 5,4 mm, 30% para uma TN de 5,5 a 6,4 mm e apenas 15% na TN acima de 6,5 mm (SOUKA et al., 2005).

A maioria das anormalidades fetais associadas a um aumento da TN pode ser identificada por uma série de investigações complementares até as 14 semanas de gestação. Com relação ao manejo posterior da gestação, é importante realizar um ultra-som detalhado em torno de 20 semanas para determinar o crescimento fetal e excluir anormalidades que possam passar despercebidas com 11-13 semanas. Nos fetos com TN entre os percentis 95 e 99 um cuidado adicional na avaliação da anatomia fetal deve ser tomado uma vez que o risco de anormalidades é de 2,5%, em comparação a um risco de 1,6 para TN abaixo do percentil 95. É recomendável também uma ecocardiografia fetal realizada por especialista (SOUKA et al, 2004).

### **1.2.6.2. Translucência nucal acima do percentil 99.**

Uma TN maior do que 3,5 mm é encontrada em 1% das gestações. O risco de uma anormalidade cromossômica é alto, e aumenta de 20% para uma TN de 4 mm para 33% com uma TN de 5 mm, 50% com 6 mm e 65% acima dos 6,5 mm. Conseqüentemente, a primeira investigação a ser oferecida é o cariótipo fetal. Em pacientes com história familiar de uma doença genética que está associada a um aumento da TN e para a qual existe DPN possível por análise molecular, a mesma amostra de vilosidade pode ser utilizada para confirmação ou exclusão da doença. Além disto, deve ser realizado um ultra-som detalhado para descartar as anormalidades que estão associadas a aumento da TN listadas na tabela 5 (SOUKA et al, 2004).

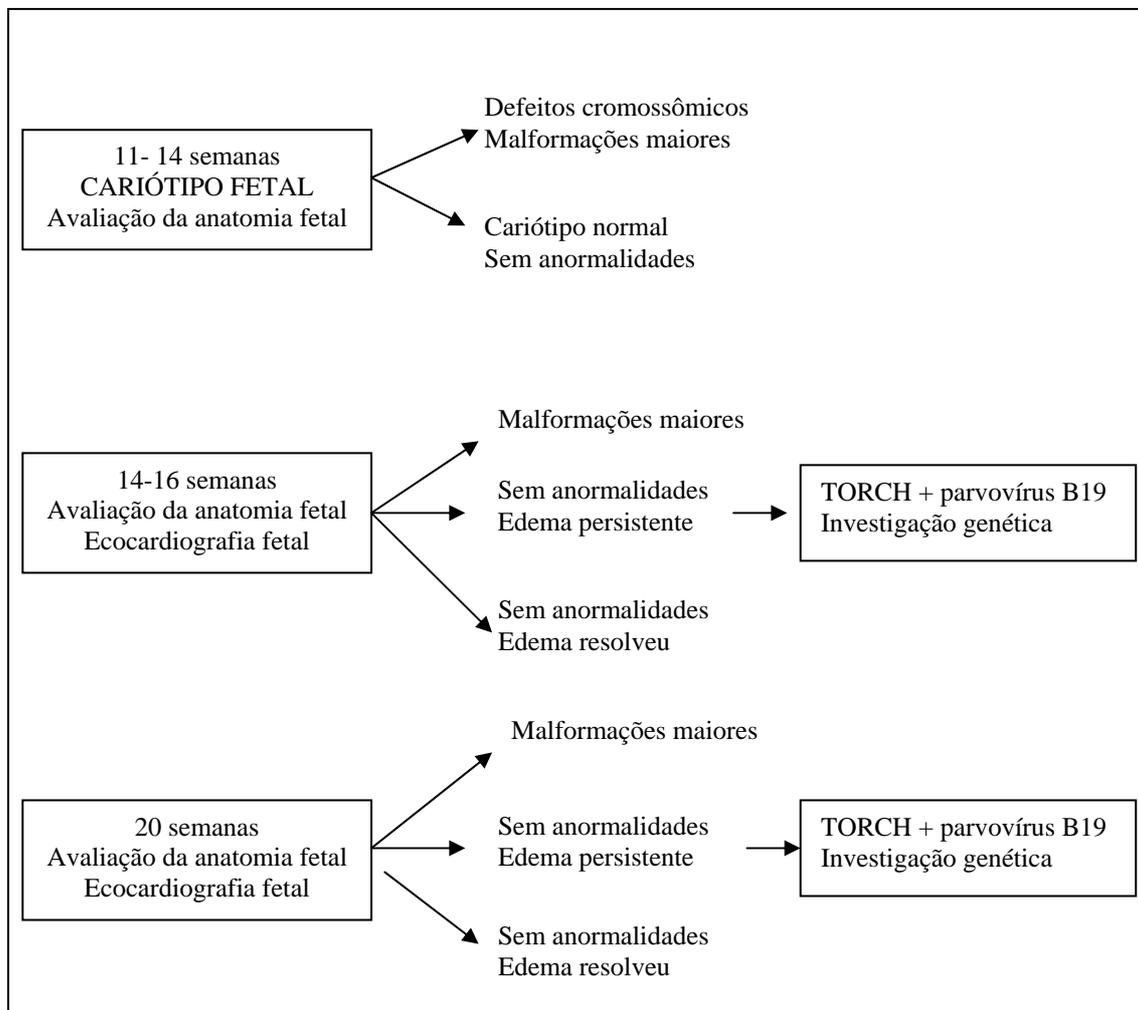
Nos fetos com cariótipo normal, um ultra-som detalhado e uma ecocardiografia fetal precoce são recomendáveis, entre 14 e 16 semanas, para avaliar a persistência ou resolução do edema e excluir defeitos fetais. Se estes exames forem normais, os pais podem ser tranqüilizados que o prognóstico provavelmente é bom, com uma probabilidade maior do que 95% do nascimento de uma criança normal. A única investigação adicional recomendada é um ultra-som entre 20-22 semanas para descartar anomalias maiores e defeitos mais sutis associados a síndromes genéticas; se este exame for normal, a probabilidade do nascimento de uma criança normal equivale a população em geral (SOUKA et al, 2004).

A persistência do edema com 14-16 semanas ou a evolução para edema nucal ou hidropisia fetal com 20-22 levanta a possibilidade de uma infecção congênita ou síndrome genética. O soro materno deve ser testado para citomegalovírus, toxoplasmose e parvovirose B19. O acompanhamento ultra-sonográfico dever ser realizado a cada 4

semanas. A possibilidade de uma doença genética como atrofia muscular espinal deve ser considerada (SOUKA et al, 2004).

Nas gestações com edema inexplicável entre 20-22 semanas, os pais devem ser informados de que há um risco de 10% de evolução para hidropisia, morte perinatal, ou nascimento de uma criança com doença genética. O risco de atraso neuro-psicomotor é de 3-5% (SOUKA et al, 2004).

### **Quadro 3: Manejo das gestações com translucência nucal aumentada**



Fonte: SOUKA et al., 2004

### **1.3. Justificativa do projeto:**

O desenvolvimento de novos métodos diagnósticos determina ansiedade por parte da paciente e dos profissionais envolvidos até que se estabeleça o significado real e o prognóstico de alterações encontradas.

Para muitos casais, o risco de perda da gestação decorrente dos exames invasivos é um fator limitante para a sua realização. A correlação entre a medida da translucência nugal e o desfecho poderá contribuir para facilitar a tomada de decisão pelo casal.

De uma maneira geral, os estudos disponíveis na literatura sobre translucência nugal aumentada em fetos com cariótipo normal agrupam os casos de alterações estruturais (por exemplo, cardiopatias congênitas, alterações esqueléticas ou outras malformações) sem definição etiológica específica.

Assim, a avaliação do significado do aumento da translucência nugal no primeiro trimestre de gestação é importante porque este exame está se tornando rotineiro na prática obstétrica atual.

## **2. HIPÓTESE**

O aumento na medida da translucência nucal está relacionado à presença de anomalia fetal em diferentes doenças genéticas, podendo contribuir para a decisão de realizar ou não procedimentos invasivos em situações de risco.

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1. Objetivos gerais:**

- 3.1.1. Avaliar o desempenho da medida da translucência nucal na detecção pré-natal de diferentes anomalias fetais.
- 3.1.2. Identificar novas associações de translucência nucal aumentada com síndromes genéticas.

#### **3.2. Objetivos específicos:**

- 3.2.1. Comparar os desfechos de gestações (malformação fetal, cromossomopatias, síndromes gênicas, perdas gestacionais) em mulheres com TN aumentada e TN normal.
- 3.2.2. Comparar variáveis dos recém-nascidos (peso de nascimento, idade gestacional, sexo) entre aqueles com TN aumentada e TN normal.
- 3.2.3. Comparar os desfechos gestacionais entre mulheres que tiveram medidas da TN adequadamente mensuradas com aquelas medidas consideradas inadequadas.
- 3.2.4. Analisar individualmente os casos identificados de anomalias congênitas nesta amostra, comparando com os descritos na literatura, procurando identificar uma possível associação com TN aumentada.
- 3.2.5. Avaliar a associação entre a presença de um EIM no feto e a medida da TN.

#### 4. MATERIAL E MÉTODOS:

Foi realizado um estudo observacional envolvendo gestantes encaminhadas para avaliação genética no ambulatório de Aconselhamento Genético para Diagnóstico Pré-natal do Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e que haviam realizado ecografia com medida da translucência nucal entre 11 e 14 semanas de idade gestacional, no período de 1996 a 2004.

Além dos procedimentos específicos indicados para cada caso, as gestações foram acompanhadas, e o desfecho da gestação avaliado em todos os casos.

##### 4.1. Amostra

Gestantes encaminhadas para o Aconselhamento Genético pré-natal por apresentarem risco aumentado de anormalidade fetal. As pacientes foram encaminhadas para o ambulatório de DPN pelo serviço de genética, por obstetras do próprio hospital e de outros hospitais públicos da região.

As situações de risco que usualmente motivam o encaminhamento para este ambulatório incluem: 1) idade materna avançada; 2) história familiar de anormalidade cromossômica; 3) história familiar de Erro Inato do Metabolismo (EIM); 4) história familiar de outra doença gênica; 5) história familiar de malformação; 6) história familiar de defeito de fechamento do tubo neural; 7) abortamento de repetição; 8) consangüinidade; 9) anomalia fetal na ecografia; 10) outros motivos (por exemplo: exposição a teratógenos e doenças maternas). Assim, o risco estimado é específico para cada uma das situações e varia de aproximadamente 1% até 50%.

Foram excluídos do estudo os casos em que não se puderam obter informações sobre o desfecho da gestação.

##### 4.2. Rotina de investigação

#### 4.2.1. **Consulta de aconselhamento genético para Diagnóstico**

##### **Pré-natal** (roteiro no anexo 1).

Na rotina assistencial atual, a consulta inicial de aconselhamento genético para diagnóstico pré-natal incluiu a obtenção de dados a respeito dos pais, dos antecedentes obstétricos, da gestação em curso, de exposições potencialmente de risco, da história familiar e investigação já realizada. Foi avaliado o risco de anormalidade para a prole; foram discutidos os métodos de diagnóstico pré-natal disponíveis no caso, os riscos envolvidos em um procedimento invasivo, o significado de um resultado anormal ou normal, as diferentes possibilidades decorrentes de um diagnóstico positivo.

Nesta consulta, as pacientes foram informadas a respeito do estudo, e que seria feito novo contato após o nascimento do bebê para obter informações a respeito da gestação, do parto e do bebê. Ao longo da gestação, foram agendadas consultas para avaliação do resultado dos exames solicitados.

O acompanhamento das gestantes com anormalidades fetais identificadas foi realizado em conjunto pelo grupo de Medicina Fetal do HCPA, que é coordenado por um obstetra especialista em medicina fetal e do qual fazem parte: geneticistas clínicos, citogeneticista, bioquímica, cardiologista pediátrico, neonatologista, patologista, psicólogas e enfermeira obstétrica.

#### 4.2.2. **A medida da translucência nucal**

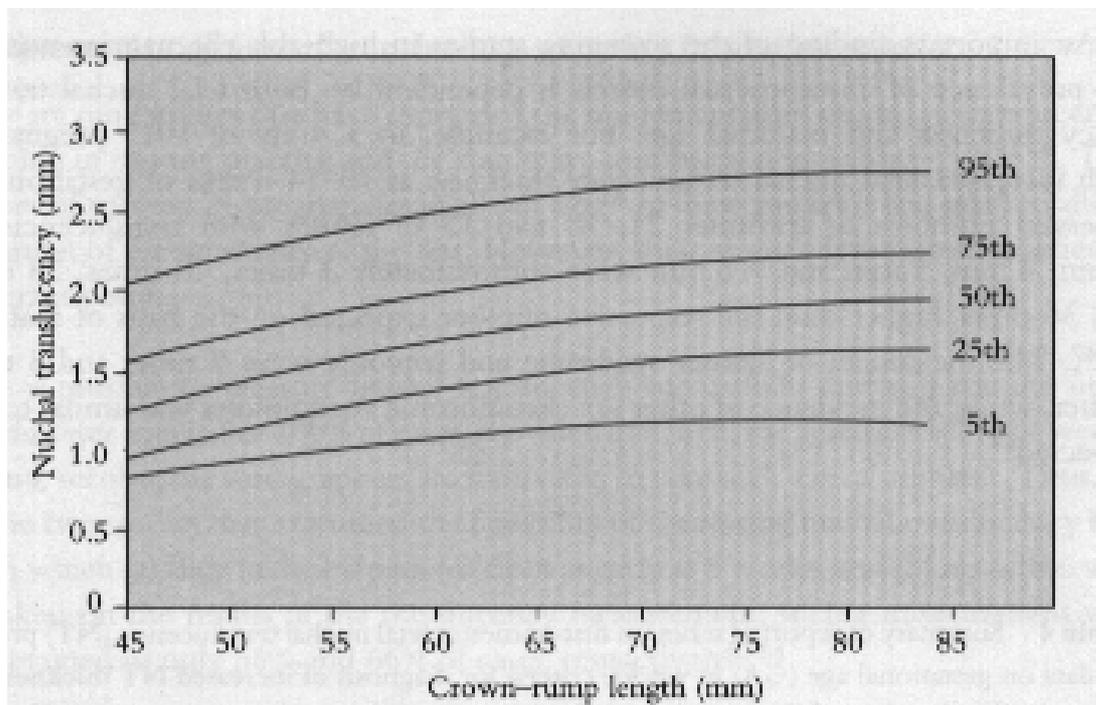
Para todas as gestantes com idade gestacional inferior a 13 semanas foi solicitada uma ecografia com medida da TN (entre 11 e 13 semanas e 6 dias de idade gestacional), realizada preferencialmente no Hospital de Clínicas. Para gestantes com idade superior a 14 semanas, exames realizados fora do HCPA também foram incluídos no estudo.

A medida da TN foi considerada **adequada** quando realizada de acordo com a técnica padronizada pela Fundação de Medicina Fetal (FMF) (SNIJDERS et al., 1996), ou seja, a TN devia ter sido medida entre 11 e 13 semanas de gestação, correspondendo a um comprimento crânio nádega (CCN) mínimo de 45 mm e máximo de 84 mm, a partir de uma boa imagem sagital do feto em uma posição neutra, ampliada de forma a ocupar 75% da tela, distinguindo o âmnio da pele fetal e medindo a espessura máxima da TN posicionando-se os *calipers* na linha clara que define a TN (SNIJDERS et al., 1998) .

A medida da TN foi considerada duvidosa quando não se dispunha de uma foto com a medida da TN para avaliação. Considerou-se a **TN inadequada** quando claramente não estava de acordo com o preconizado pela FMF, porque havia sido realizada muito cedo (antes das 11 semanas de idade gestacional ou com CCN inferior a 45), ou muito tarde (com idade gestacional superior a 14 semanas, ou um CCN maior do que 84), a imagem estava pouco ampliada, os *calipers* mal posicionados, feto com flexão ou hiperextensão cervical, ou não havia sido feita a distinção da membrana amniótica.

Como as medidas da TN foram realizadas em mais de um serviço, foram consideradas aumentadas àquelas medidas acima do percentil 95 de acordo com a curva publicada pela FMF e apresentada na figura 3. Assim, a mediana e o percentil 95 para um CCN de 45 mm foram 1,2 e 2,1 mm; estes mesmos valores para o CCN de 84 mm foram 1,9 e 2,7 respectivamente, e o percentil 99 não varia significativamente com a idade gestacional sendo de 3,5 mm (SNIJDERS et al., 1998) .

**Figura 3: relação entre a medida da translucência nugal (TN) e o comprimento crânio-nádega (CCN).**



**Fonte:** Nicolaides KH, Sebire NJ & Snijders RJM. The 11-14 weeks scan. Ed. Parthenon Publishing, Londres, 1999, p.19

#### 4.2.3. **Procedimentos invasivos**

Quando detectado um risco genético específico, foram oferecidos exames para diagnóstico pré-natal citogenético, investigação de erros inatos do metabolismo e investigação molecular indicados para aquele caso. Em algumas situações especiais, encaminhou-se material para análise em outros laboratórios.

Na consulta de aconselhamento genético pré-natal são explicados os riscos do procedimento invasivo, o significado de um resultado normal ou anormal, e o tempo de espera para o resultado. Um termo de consentimento informado era então assinado pela paciente ou pelo casal (anexo 2).

A paciente, ou preferencialmente o casal eram então encaminhados para avaliação com o obstetra responsável pelo grupo de Medicina Fetal do HCPA para planejar a investigação subsequente.

#### 4.2.4. **Protocolo de investigação das gestações com medida da translucência nugal aumentada.**

Para a gestante cujo feto apresentou uma medida da translucência nugal acima do percentil 95 para a medida do comprimento crânio-nádega foram oferecidos os exames do protocolo apresentado no Quadro 4, além daqueles procedimentos já indicados pelo risco anterior que motivou a avaliação genética pré-natal.

A ecocardiografia fetal foi realizada por uma cardiologista pediátrica do Grupo de Medicina Fetal do HCPA.

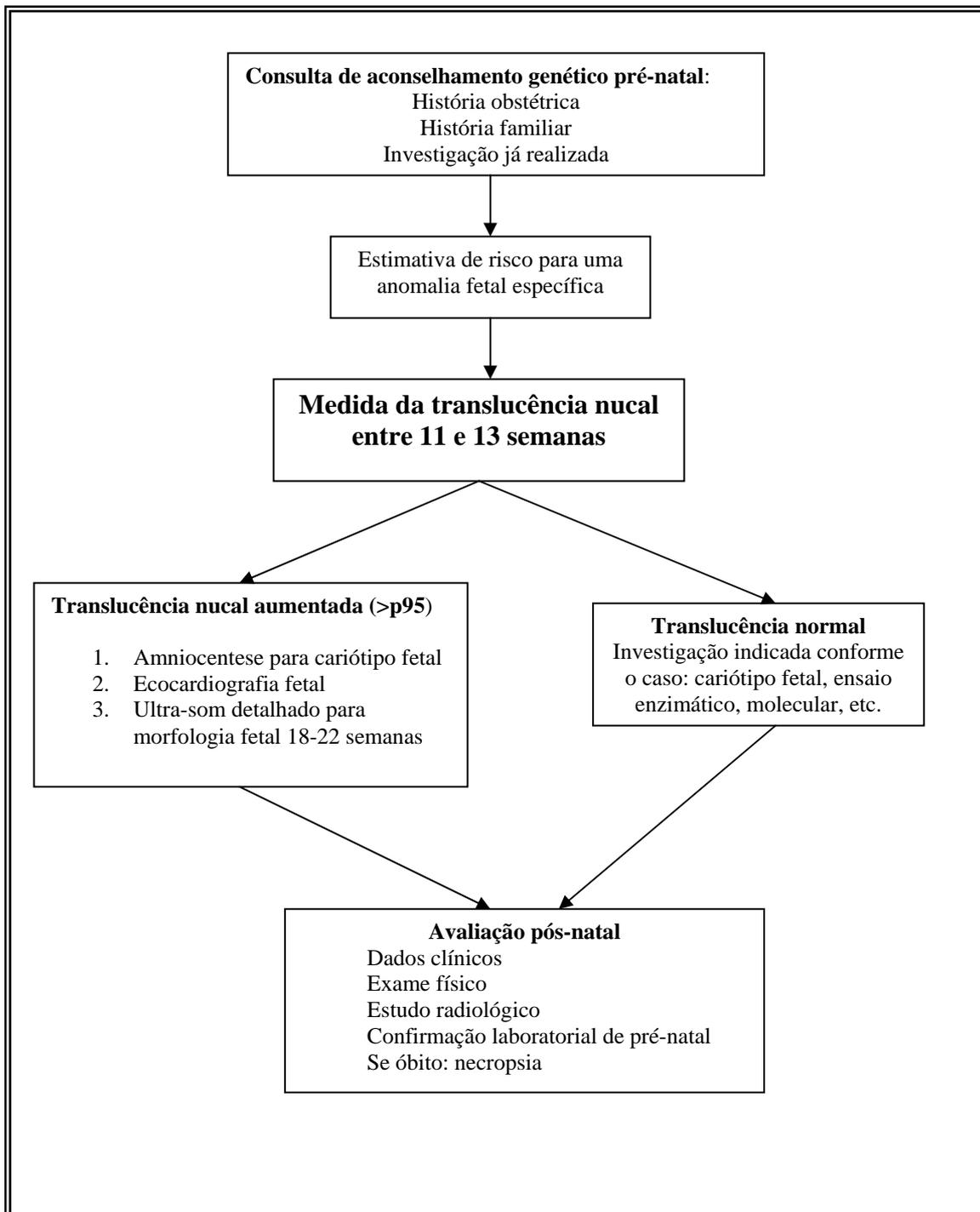
#### 4.2.5. **Seguimento do desfecho da gestação.**

Para todas as gestações avaliadas no ambulatório, foi realizado o seguimento da gestação através de consulta pessoal, contato telefônico ou através de revisão de

prontuário e dados do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC).

Os recém nascidos que apresentaram evidência de alteração estrutural ou metabólica, e que ainda não tinham diagnóstico pré-natal, foram investigados de acordo com uma suspeita clínica específica.

**Quadro 4:** Protocolo de investigação da medida da translucência nucal em gestações com diferentes situações de risco para anomalias genéticas.



Nos casos de morte fetal ou pós-natal, foi proposto exame anátomo-patológico detalhado, raio-X de corpo inteiro, fotos.

#### 4.3. Análise dos dados.

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados em *Access*.

Para a análise estatística foi utilizado o programa NCSS. Os testes utilizados foram: o teste T de *Student* para comparação de variáveis e análise de variância.

As medidas de desempenho da TN foram calculadas de acordo com expostos no Quadro 5.

#### 4.4. Aspectos éticos.

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo grupo de Pesquisa e pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº. 00-247).

Para a coleta de exames invasivos, foi solicitado aos casais o preenchimento de um consentimento informado conforme a rotina do Serviço (modelo em anexo 2).

A solicitação de autorização para necropsia seguiu a rotina dos Serviços de Obstetrícia (natimortos) ou Neonatologia (óbito pós-natal) do HCPA.

#### 4.5. Financiamento:

Os recursos adicionais necessários decorrentes especificamente do projeto foram solicitados ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). O projeto contou com apoio da FAPERGS e do CNPq.

**Quadro 5: Cálculo das medidas de desempenho para a medida da translucência nuchal na detecção de anomalias congênitas.**

RN TN	Anormal	Normal
Aumentada	a	b
Normal	c	d

**Sensibilidade (S)**

$$S = \frac{a}{a + c}$$

**Especificidade (E)**

$$E = \frac{d}{b + d}$$

**Valor preditivo positivo (VPP)**

$$VPP = \frac{a}{a + b}$$

**Valor preditivo negativo (VPN)**

$$VPN = \frac{c}{c + d}$$

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEKKER, M. N., HAAK, M. C., REKOERT-HOLLANDER, M., et al. (2005). "Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs on first-trimester ultrasound." Ultrasound Obstet Gynecol 25(3): 239-45.
- BILARDO, C. M., PAJKRT, E., DE GRAAF, I., et al. (1998). "Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype." Ultrasound Obstet Gynecol 11(6): 401-6.
- BLAAS, H.-G.&EIK-NES, S. (1999). Normal first-trimester ultrasound findings. The 11-14-week scan. Nicolaides, K. London: 115-123.
- BRADY, A. F., PANDYA, P. P., YUKSEL, B., et al. (1998). "Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation." J Med Genet 35(3): 222-4.
- BRISSET, S., ROMANA, S., TEXIER, I., et al. (2003). "CGH analysis in a cohort of 17 chromosomally normal fetuses with an increased nuchal translucency." Prenat Diagn 23(12): 1017-8.
- BRIZOT, M. L., CARVALHO, M. H., LIAO, A. W., et al. (2001). "First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population." Ultrasound Obstet Gynecol 18(6): 652-5.
- BRUMFIELD, C. G., LIN, S., CONNER, W., et al. (1996). "Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks' gestation." Obstet Gynecol 88(1): 114-118.
- BURIN, M. G., SCHOLZ, A. P., GUS, R., et al. (2004). "Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis." Prenat Diagn 24(8): 653-7.
- CARVALHO, J. S. (2005). "The fetal heart or the lymphatic system or.? The quest for the etiology of increased nuchal translucency." Ultrasound Obstet Gynecol 25(3): 215-220.
- CHA'BAN, F. K., VAN SPLUNDER, P., LOS, F. J., et al. (1996). "Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype." Prenat Diagn 16(6): 537-41.
- CHASEN, S. T., MCCULLOUGH, L. B.&CHERVENAK, F. A. (2004). "Is nuchal translucency screening associated with different rates of invasive testing in an older obstetric population?" Am J Obstet Gynecol 190(3): 769-74.
- CHITAYAT, D., KALOUSEK, D. K.&BAMFORTH, J. S. (1989). "Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma." Am J Med Genet 33(3): 352-6.

- DE GRAAF, I. M., PAJKRT, E., KEESSEN, M., et al. (1999). "Enlarged nuchal translucency and low serum protein concentrations as possible markers for Zellweger syndrome." Ultrasound Obstet Gynecol 13(4): 268-70.
- DEN HOLLANDER, N. S., KLEIJER, W. J., SCHOONDERWALDT, E. M., et al. (2000). "In-utero diagnosis of mucopolysaccharidosis type VII in a fetus with an enlarged nuchal translucency." Ultrasound Obstet Gynecol 16(1): 87-90.
- ELEJALDE, B. R., ELEJALDE, M. M. & LENO, J. (1985). "Nuchal Cysts Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Prenatal Diagnosis." Am J Med Genet(21): 417-432.
- ELIAS, S., SIMPSON, J. & BOMBARD, A. T. (1998). Amniocentesis and Fetal Blood Sampling. Genetic Disorders of the fetus. Milunsky, A. Baltimore, The Johns Hopkins University Press.
- FELDMAN, B., EBRAHIM, S. D., HAZAN, S., et al. (2000). "Routine Prenatal diagnosis of aneuploidy by FISH studies in high-risk pregnancies." Am J Med Genet 90: 233-238.
- FINCHAM, J., PANDYA, P. P., YUKSEL, B., et al. (2002). "Increased first-trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of salt-wasting congenital adrenal hyperplasia." Ultrasound Obstet Gynecol 20(4): 392-4.
- FLORES ANTON, B., BONET SERRA, B., ADIEGO BURGOS, B., et al. (2003). "[Congenital adrenal hyperplasia: an association with increased fetal nuchal translucency]." An Pediatr (Barc) 58(1): 52-4.
- FUKADA, Y., YASUMIZU, T., TSURUGI, Y., et al. (1999). "Caudal regression syndrome detected in a fetus with increased nuchal translucency." Acta Obstet Gynecol Scand 78(7): 655-6.
- GHI, T., HUGGON, I., ZOSMER, N., et al. (2001). "Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype." Ultrasound Obstet Gynecol 18: 610-614.
- GOLDENBERG, A., WOLF, C., CHEVY, F., et al. (2004). "Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases." Am J Med Genet 124A(4): 423-6.
- GRECO, P., LOVERRO, G., VIMERCATI, A., et al. (1996). "Pathological significance of first-trimester fetal nuchal oedema." Prenat Diagn 16(6): 503-9.
- HARPER, P. S. (1998). Practical Genetic Counselling. Cambridge, Butterworth-Heinemann.
- HIIPPALA, A., ERONEN, M., TAIPALE, P., et al. (2001). "Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study." Ultrasound Obstet Gynecol 18(1): 18-22.

- HOLLIS, B., MAVRIDES, E., CARVALHO, J. S., et al. (2001). "Significance of chromosome 22q11 analysis after detection of an increased first-trimester nuchal translucency." Ultrasound Obstet Gynecol 18(1): 32-4.
- HOLMES, L. B., GARGIULO, A. R., NADEL, A. S., et al. (2005). "Case 11-2005: A 32 Year-Old Pregnant Woman with an Abnormal Fetal Karyotype." N Engl J Med 352(15): 1579-1587.
- HYETT, J. (2004). "Does nuchal translucency have a role in fetal cardiac screening?" Prenat Diagn 24(13): 1130-5.
- HYETT, J., MOSCOSO, G.&NICOLAIDES, K. (1997). "Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses." Am J Med Genet 69(2): 207-16.
- HYETT, J. A. (2002). "Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype." Prenat Diagn 22(10): 864-8.
- HYETT, J. A., BRIZOT, M. L., VON KAISENBERG, C. S., et al. (1996). "Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses." Obstet Gynecol 87(4): 506-10.
- HYETT, J. A., CLAYTON, P. T., MOSCOSO, G., et al. (1995). "Increased first trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of Smith-Lemli-Opitz syndrome." Am J Med Genet 58(4): 374-6.
- HYETT, J. A., MOSCOSO, G.&NICOLAIDES, K. H. (1995). "First-trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21." Am J Obstet Gynecol 172(5): 1411-3.
- HYETT, J. A., PERDU, M., SHARLAND, G. K., et al. (1997). "Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects." Ultrasound Obstet Gynecol 10(4): 242-6.
- JAUNIAUX, E. (1997). "Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis." Prenat Diagn 17(13): 1261-8.
- KORNMAN, L. H., MORSSINK, L. P., BEEKHUIS, J. R., et al. (1996). "Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice." Prenat Diagn 16(9): 797-805.
- KELLEY, R.I. & HENNEKAM, R.C. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. J Med Genet 2000;37(5):321-35.
- L'HERMINE-COULOMB, A. (2005). "[Increased nuchal translucency pathophysiology]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 34(1 Suppl): S89-96.

- LARRABEE, P. B., JOHNSON, K. L., PESTOVA, E., et al. (2004). "Microarray analysis of cell free fetal DNA in amniotic fluid: a prenatal molecular karyotype." Am J Hum Genet 75(3): 485-91.
- LAZANAKIS, M. S., RODGERS, K.&ECONOMIDES, D. L. (1998). "Increased nuchal translucency and CATCH 22." Prenat Diagn 18(5): 507-10.
- LOPES, L. M., BRIZOT, M. L., LOPES, M. A., et al. (2003). "Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency." Ultrasound Obstet Gynecol 22(5): 470-8.
- MAGALHÃES, J. A. (1999). "Translucência nuchal: screening populacional para alterações cromossômicas e outras anomalias fetais." Collectanea Symposium - série Medicina e Saúde: 111-114.
- MAKRYDIMAS, G., GEORGIU, I., BOUBA, I., et al. (2004). "Early prenatal diagnosis by celocentesis." Ultrasound Obstet Gynecol 23(5): 482-5.
- MAKRYDIMAS, G., SOTIRIADIS, A., HUGGON, I. C., et al. (2005). "Nuchal translucency and fetal cardiac defects: A pooled analysis of major fetal echocardiography centers." Am J Obstet Gynecol 192(1): 89-95.
- MAKRYDIMAS, G., SOUKA, A., SKENTOU, H., et al. (2001). "Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester." Am J Med Genet 98(2): 117-20.
- MASTURZO, B., HYETT, J. A., KALACHE, K. D., et al. (2001). "Increased nuchal translucency as a prenatal manifestation of congenital adrenal hyperplasia." Prenat Diagn 21(4): 314-6.
- MAYMON, R.&HERMAN, A. (2004). "The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency." Clin Genet 66(5): 426-36.
- MAYMON, R., OGLE, R. F.&CHITTY, L. S. (1999). "Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting with persisting nuchal oedema and non-immune hydrops." Prenat Diagn 19(2): 105-7.
- MCAULIFFE, F. M., HORNBERGER, L. K., WINSOR, S., et al. (2004). "Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study." Am J Obstet Gynecol 191(4): 1486-90.
- MICHAILIDIS, G. D.&ECONOMIDES, D. L. (2001). "Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses." Ultrasound Obstet Gynecol 17(2): 102-5.
- MILUNSKY, A.&MILUNSKY, J. (1998). Genetic Counseling: Preconception, Prenatal and Perinatal. Genetic disorders and The Fetus. Milunsky, A. Baltimore, The Johns Hopkins University Press: 1-52.

- MOL, B. W., LIJMER, J. G., VAN DER MEULEN, J., et al. (1999). "Effect of study design on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome." Obstet Gynecol 94(5 Pt 2): 864-9.
- MORTON, J. E., KILBY, M. D.&RUSHTON, I. (1998). "A new lethal autosomal recessive skeletal dysplasia with associated dysmorphic features." Clin Dysmorphol 7(2): 109-14.
- NICOLAIDES, K. H. (2003). "Screening for chromosomal defects." Ultrasound Obstet Gynecol 21: 313-321.
- NICOLAIDES, K. H. (2004). "Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities." Am J Obstet Gynecol 191(1): 45-67.
- NICOLAIDES, K. H., AZAR, G., BYRNE, D., et al. (1992). "Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy." Bmj 304(6831): 867-9.
- NICOLAIDES, K. H., BRIZOT, M. L.&SNIJDERS, R. J. (1994). "Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy." Br J Obstet Gynaecol 101(9): 782-6.
- ORVOS, H., WAYDA, K., KOZINSKY, Z., et al. (2002). "Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses - The Szeged experience." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 101: 124-128.
- PAJKRT, E., BILARDO, C. M., VAN LITH, J. M., et al. (1995). "Nuchal translucency measurement in normal fetuses." Obstet Gynecol 86(6): 994-7.
- PAJKRT, E., MOL, B. W., BLEKER, O. P., et al. (1999). "Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype." Prenat Diagn 19(12): 1104-8.
- PANDYA, P. P., BRIZOT, M. L., KUHN, P., et al. (1994). "First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies." Obstet Gynecol 84(3): 420-3.
- PENA, S. D. J. (1998). "Molecular Cytogenetics I: PCR-based diagnosis of human trisomies using computer-assisted laser densitometry." Genet Mol Biol 21(3): 317-322.
- PETRIKOVSKY, B. M., BAKER, D.&SCHNEIDER, E. (1996). "Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy." Prenat Diagn 16: 342-344.
- PHILIP, J., SILVER, R., WILSON, R. D., et al. (2004). "Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial." Obstet Gynecol 103(6): 1164-1173.

- PILU, G.&NICOLAIDES, K. (1999). Diagnosis of fetal abnormalities: The 18-23 scan. London, Parthenon publishing.
- PINA-NETO, J. M.&PETEAN, E. B. L. (1999). "Genetic Counseling Follow-up - A Retrospective Study with a Quantitative Approach." Genet Mol Biol 22(3): 295-307.
- RIBEIRO, E., CARDOSO, M. L., LIMA, M. R., et al. (2000). "Diagnóstico pre-natal de 21 casos de doenças metabólicas." Prog Diag Prenatal 12(1): 7-13.
- ROBERTS, L., SEBIRE, N. J., FOWLER, D., et al. (2000). "Histomorphological features of chorionic villi at 10-14 weeks of gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancies." Placenta 21(7): 678-83.
- SANSEVERINO, M. T., KESSLER, R. G., BURIN, M. G., et al. (2001). "Diagnóstico pré-natal: avanços e perspectivas." Revista do HCPA 3: 301-316.
- SANSEVERINO, M. T., WAJNER, M.&GIUGLIANI, R. (2000). "Avaliação de um protocolo clínico laboratorial para identificação de erros inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas." J Pediatr 76(5).
- SCHWARZLER, P., CARVALHO, J. S., SENAT, M. V., et al. (1999). "Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population." Br J Obstet Gynaecol 106(10): 1029-34.
- SCOTT, F., BOOGERT, A., SINOSICH, M., et al. (1996). "Establishment and application of a normal range for nuchal translucency across the first trimester." Prenat Diagn 16(7): 629-34.
- SEBIRE, N. J., BIANCO, D., SNIJDERS, R. J., et al. (1997). "Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary?" Br J Obstet Gynaecol 104(2): 212-5.
- SEBIRE, N. J., SNIJDERS, R. J., BROWN, R., et al. (1998). "Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks." Prenat Diagn 18(6): 581-4.
- SENAT, M. V., DE KEERSMAECKER, B., AUDIBERT, F., et al. (2002). "Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype." Prenat Diagn 22(5): 345-9.
- SEPULVEDA, W., BE, C., YOULTON, R., et al. (2001). "Nuchal translucency thickness and outcome in chromosome translocation diagnosed in the first trimester." Prenat Diagn 21(9): 726-8.
- SNIJDERS, R. J., JOHNSON, S., SEBIRE, N. J., et al. (1996). "First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects." Ultrasound Obstet Gynecol 7(3): 216-26.

- SNIJDERS, R. J., NOBLE, P., SEBIRE, N., et al. (1998). "UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group." Lancet 352(9125): 343-6.
- SNIJDERS, R. J., SEBIRE, N. J., NAYAR, R., et al. (1999). "Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation." Am J Med Genet 86(3): 205-7.
- SOUKA, A.&HEATH, V. (1999). Increased Nuchal Translucency and Normal Karyotype. The 11-14-week scan - The diagnosis of fetal abnormalities. Nicolaides, K., Sebire, N. and Snijders, R. New York, The Parthenon Publishing Group Inc: 67-194.
- SOUKA, A., VON KAISENBERG, C.&NICOLAIDES, K. (2004). Increased nuchal translucency. The 11-14 weeks scan. Nicolaides, K. London, Fetal Medicine Foundation: 61-80.
- SOUKA, A. P., KRAMPL, E., BAKALIS, S., et al. (2001). "Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester." Ultrasound Obstet Gynecol 18(1): 9-17.
- SOUKA, A. P., SNIJDERS, R. J., NOVAKOV, A., et al. (1998). "Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation." Ultrasound Obstet Gynecol 11(6): 391-400.
- SOUKA, A. P., VON KAISENBERG, C. S., HYETT, J. A., et al. (2005). "Increased nuchal translucency with normal karyotype." American Journal of Obstetrics and Gynecology 192(4): 1005-1021.
- SPENCER, K., BINDRA, R., NIX, A. B., et al. (2003). "Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester?" Ultrasound Obstet Gynecol 22(2): 142-8.
- SZABO, J.&GELLEN, J. (1990). "Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester." Lancet 336(8723): 1133.
- TAIPALE, P., HIILESMAA, V., SALONEN, R., et al. (1997). "Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects." N Engl J Med 337(23): 1654-8.
- VAN OPSTAL, D., VAN HEMEL, J. O.&SACHS, E. S. (1993). "Fetal aneuploidy diagnosed by fluorescence in-situ hybridisation within 24 hours after amniocentesis." Lancet 342: 802.
- VAN VUGT, J. M., TINNEMANS, B. W.&VAN ZALEN-SPROCK, R. M. (1998). "Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation." Ultrasound Obstet Gynecol 11(6): 407-9.

- VAN VUGT, J. M., VAN ZALEN-SPROCK, R. M.&KOSTENSE, P. J. (1996). "First-trimester nuchal translucency: a risk analysis on fetal chromosome abnormality." Radiology 200(2): 537-40.
- VAN ZALEN-SPROCK, R. M., VAN VUGT, J. M.&VAN GEIJN, H. P. (1992). "Non-echogenic nuchal oedema as a marker in trisomy 21 screening." Lancet 339: 1480-1481.
- VILLE, Y., NICOLAIDES, K.&CAMPBELL, S. (1998). Prenatal Diagnosis of Fetal Malformations by Ultrasound. Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment. Milunsky, A. Baltimore, The Johns Hopkins University Press: 750-811.
- VON KAISENBERG, C.&HYETT, J. (1999). Pathophysiology of increased nuchal translucency. The 11-14-week-scan - The diagnosis of fetal abnormalities. Nicolaides, K., Sebire, N. and Snijders, R. New York: 95-114.
- VON KAISENBERG, C. S., BRAND-SABERI, B., CHRIST, B., et al. (1998). "Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses." Obstet Gynecol 91(3): 319-23.
- WALD, N. J., KENNARD, A.&HACKSHAW, A. K. (1995). "First trimester serum screening for Down's syndrome." Prenat Diagn 15(13): 1227-40.
- WALD, N. J., WATT, H. C.&HACKSHAW, A. K. (1999). "Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters." N Engl J Med 341(7): 461-7.
- WAURIN, J. (1998). "Genetic Counseling: Prenatal Counseling of an Abnormal Finding." The Journal of the Association of Genetic Technologists 24(3): 81-83.
- WHITLOW, B. J., CHATZIPAPAS, I. K., LAZANAKIS, M. L., et al. (1999). "The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population." Br J Obstet Gynaecol 106(9): 929-36.
- ZOSMER, N., SOUTER, V. L., CHAN, C. S., et al. (1999). "Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency." Br J Obstet Gynaecol 106(8): 829-33.

## 6. ARTIGOS

### 6.1. Artigo 1: A importância da padronização da medida da translucência nugal para a detecção de anormalidades fetais

**Palavras chave:** translucência nugal, cromossomopatia, cardiopatia congênita, síndrome de Down, síndromes genéticas, displasia esquelética.

**Autores:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino (1, 4, 6)

José Antônio Magalhães (2, 4)

Renato Zamora Flores (5)

Ricardo Palma Dias (2, 4)

Maria Mercedes Fonseca (2)

Rejane Gus (1, 4)

Patrícia Barrios (3, 4)

Maira Graef Burin (1, 4)

Julio César Loguércio Leite (1, 6)

Rafaela Hermann (1)

Nina Rodrigues Stein (1)

Cristina Bergamaschi (1)

Lavinia Schuler Faccini (1, 5, 6)

- (1) Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- (2) Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- (3) Serviço de Cardiologia Pediátrica
- (4) Grupo de Medicina Fetal do HCPA
- (5) Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- (6) Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Correspondência:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino  
Serviço de Genética Médica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
Porto Alegre / RS  
CEP 90035-903  
Brasil  
msanseverino@hcpa.ufrgs.br

## Resumo

**Objetivo:** o objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho da medida da translucência nucal (TN) na detecção pré-natal de anormalidades congênicas e a outros desfechos gestacionais adversos em gestantes com risco aumentado de anomalia fetal.

**Material e Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte observacional com 443 gestantes encaminhadas para aconselhamento genético para diagnóstico pré-natal por história pessoal ou familiar que implicava em risco aumentado de anormalidades congênicas, e que haviam realizado uma ultra-sonografia com medida da TN. A medida da TN foi considerada adequada quando realizada de acordo com o padronizado pela Fundação de Medicina Fetal (FMF) de Londres. A TN foi classificada como inadequada ou duvidosa quando a idade gestacional era muito precoce ou muito tardia, o posicionamento dos calipers ou a posição fetal eram inadequados, a imagem estava pouco ampliada ou não se dispunha da foto da TN para avaliar sua qualidade. Nos casos com TN acima do percentil 95 (p95) foi oferecida amniocentese para cariótipo fetal, ultra-sonografia para avaliação de morfologia fetal entre 18 e 23 semanas, e ecocardiografia fetal. Nos demais casos foram oferecidos os exames indicados para detecção da condição fetal em risco (estudo citogenético, bioquímico ou molecular).

**Resultados:** Foi avaliado o desfecho de 401 gestações; em 38 casos (8,6%), o seguimento foi perdido, e 4 gestações ainda estavam em curso na finalização da análise. No grupo com TN adequada (275 gestações), a medida estava acima do percentil 95 em oito dos 14 casos de cromossomopatia e em 6/7 dos casos com Síndrome de Down. Nos 126 casos com medida da TN duvidosa ou inadequada, houve quatro casos de cromossomopatia, sendo um caso de Síndrome de Down com TN normal. No grupo das TN adequadas, uma  $TN > p95$  estava significativamente associada a anormalidades congênicas ( $p0,000000$ ), a cromossomopatias ( $p0,000059$ ) e a perdas gestacionais ( $p0,000000$ ). Por outro lado, no grupo das TN inadequadas não houve associação significativa entre TN aumentada e defeitos congênicos em geral ( $p0,641396$ ), cromossomopatias ( $p0,329194$ ) ou perdas gestacionais ( $p0,096092$ ).

**Conclusão:** O desempenho da TN na detecção de anomalias congênicas depende da qualidade do exame, sendo que uma medida adequada está significativamente associada a defeitos congênicos, cromossomopatias e a outros desfechos gestacionais adversos. Por outro lado, a medida da TN inadequada determina a perda da sensibilidade do exame, assim como um aumento no risco relacionado a procedimentos invasivos desnecessários.

## **Introdução**

A associação entre edema cervical fetal e/ou higroma cístico com anomalias cromossômicas já era reconhecida antes de 1990 [1]. Em 1992, Nicolaides e colaboradores propuseram o termo **translucência nucal** (TN) para descrever a imagem ultra-sonográfica ecoluscente correspondente a uma lâmina líquida na região cervical posterior do feto, e relacionaram o aumento na espessura da TN a um maior risco para síndrome de Down [2].

Atualmente, a medida da TN é considerada um método sensível de triagem para cromossomopatias, inclusive na população brasileira [2-6]. O aumento da TN é um fator de risco para trissomia 21, 18 e 13, e outras cromossomopatias; além disso, fetos com TN aumentada e cariótipo normal apresentam um risco maior de cardiopatias congênitas, e uma maior incidência de outras anomalias congênitas e de diversas síndromes genéticas [7].

A associação entre translucência nucal aumentada e anomalias congênitas, incluindo cardiopatias congênitas e diversas síndromes gênicas tem sido relatada em diversos trabalhos de diferentes grupos [8-12].

A utilização da medida da TN na rotina do atendimento pré-natal torna necessária a compreensão dos benefícios e limites deste exame, assim como conhecimento da investigação clínica indicada nos casos de aumento da TN, para permitir o aconselhamento adequado das gestantes.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho da medida da TN na detecção de anomalias congênitas e outros desfechos adversos, comparando as medidas adequadas e as inadequadas, em uma amostra de gestantes atendidas em um ambulatório de aconselhamento genético para diagnóstico pré-natal do sul do Brasil.

## Material e métodos

**Delineamento:** estudo de coorte observacional.

**Amostra:** No período de 1996 a 2004, foram acompanhadas 443 gestantes encaminhadas para avaliação genética e que haviam realizado a medida da TN.

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado no sul do Brasil, é um serviço de referência nas áreas de genética clínica e laboratorial, que oferece aconselhamento genético, investigação citogenética, investigação de doenças metabólicas e análise molecular para várias doenças genéticas. O ambulatório de diagnóstico pré-natal (DPN) disponibiliza aconselhamento genético para mulheres planejando gestação e gestantes com um risco aumentado de defeitos congênitos por história pessoal ou familiar de anomalias congênitas, exposição a teratógenos, assim como gestantes com evidência ultra-sonográfica de anomalia fetal. O acompanhamento das gestantes é realizado em conjunto com o grupo de Medicina Fetal do HCPA, coordenado por um obstetra especialista em medicina fetal e do qual fazem parte: geneticistas clínicos, citogeneticista, bioquímica, cardiologista pediátrico, neonatologista, patologista, enfermeira obstétrica e psicólogas.

Quando indicado, são realizados exames para diagnóstico pré-natal citogenético, investigação de erros inatos do metabolismo e investigação molecular no próprio serviço. Em algumas situações especiais, encaminha-se material para análise em outros laboratórios.

As pacientes são encaminhadas para o ambulatório de DPN pelo serviço de genética, por obstetras do próprio hospital e de outros hospitais públicos da região.

### A técnica da medida da TN.

A medida da TN foi considerada **adequada** quando realizada de acordo com a técnica padronizada pela Fundação de Medicina Fetal (FMF) [13], ou seja, a TN devia ter sido medida entre 11 e 13 semanas de gestação, correspondendo a um comprimento crânio nádega (CCN) mínimo de 45 mm e máximo de 84 mm, a partir de uma boa imagem sagital do feto em uma posição neutra, ampliada de forma a ocupar 75% da tela, distinguindo o âmnio da pele fetal e medindo a espessura máxima da TN posicionando-se os *calipers* na linha clara que define a TN [14].

A medida da TN foi considerada duvidosa quando não se dispunha de uma foto com a medida da TN para avaliação. Considerou-se a **TN inadequada** quando claramente não estava de acordo com o preconizado pela FMF, porque havia sido realizada muito cedo (antes das 11 semanas de idade gestacional ou com CCN inferior a

45), ou muito tarde (com idade gestacional superior a 14 semanas, ou um CCN maior do que 84), a imagem estava pouco ampliada, os *calipers* mal posicionados, feto com flexão ou hiperextensão cervical, ou não havia sido feita a distinção da membrana amniótica.

Preferencialmente, para gestantes que chegaram ao ambulatório de DPN antes das 13 semanas de idade gestacional, a medida da TN foi realizada no HCPA por examinadores treinados pela FMF.

Como as medidas da TN foram realizadas em mais de um serviço, foram consideradas aumentadas àquelas medidas acima do percentil 95 de acordo com a curva publicada pela FMF. Assim, a mediana e o percentil 95 para um CCN de 45 mm foram 1,2 e 2,1 mm; estes mesmos valores para o CCN de 84 mm foram 1,9 e 2,7 respectivamente, e o percentil 99 não varia significativamente com a idade gestacional sendo de 3,5 mm [14, 15].

O desfecho das gestações foi determinado através de avaliação ambulatorial dos recém-nascidos ou através do acompanhamento da necropsia nas perdas gestacionais. Quando isto não foi possível, foi feita uma revisão de prontuário, ou contato telefônico com as pacientes.

Foram excluídos os casos em que não se obteve o seguimento das gestações, e aquelas gestações que ainda estavam em curso na análise final dos dados.

**Análise estatística:** os dados foram armazenados em um banco Access. Foram utilizados os testes do qui-quadrado e análise de variância utilizando programa NCSS.

**Aspectos éticos:** Este projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do HCPA (n° 00/247). As gestantes submetidas a procedimentos invasivos preencheram um termo de consentimento informado após explicação dos riscos e limitações do exame.

## Resultados

Das 443 gestantes que haviam realizado a medida da TN, foi obtido o seguimento de 401 gestações. Em 38 casos (8,6%), o seguimento foi perdido, e quatro gestações ainda estavam em curso na finalização da análise.

A TN foi adequadamente medida, conforme a técnica preconizada pela FMF, em 275 casos (68,58%). Em 126 casos a medida da TN havia sido realizada de maneira inadequada ou foi considerada duvidosa por não se dispor da foto para avaliação da qualidade do exame. A caracterização da amostra está resumida na tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos com TN adequada e com TN inadequada quanto à idade materna, procedência, paridade, presença de consangüinidade, uso de álcool ou fumo.

O principal motivo de encaminhamento das gestantes de cada um dos dois grupos está apresentado na tabela 2. Houve um percentual significativamente maior de gestantes encaminhadas por anomalia fetal no grupo das TN inadequadas, cuja explicação provável é que este motivo inclui um número maior de pacientes encaminhadas de outros serviços em idades gestacionais mais avançadas. Quanto aos demais motivos de encaminhamento, não houve diferença entre os dois grupos.

A tabela 3 apresenta a relação entre a presença de TN aumentada (acima do p95) e qualquer defeito congênito maior ao nascimento para as medidas adequadas e inadequadas, e com relação às cromossomopatias exclusivamente. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à frequência total de anomalias congênitas (13,8 % e 15,1%), nem de cromossomopatias (5,1% e 4%). Houve associação significativa entre um aumento da TN tanto com defeitos congênitos em geral quanto com anormalidades cromossômicas no grupo das TN adequadas, que desapareceu no grupo das TN inadequadas.

Considerando somente os casos com TN adequada, foram diagnosticadas cromossomopatias em 14 gestações, apresentadas na tabela 4. Dos sete casos de síndrome de Down, seis apresentaram aumento da TN. Para as outras anomalias cromossômicas diagnosticadas, a TN estava aumentada em um caso de Síndrome de Turner e em um feto com mosaïcismo para um marcador cromossômico para o qual não foi possível determinar a origem, mas cujos pais tinham cariótipo normal. A medida da TN foi normal nos demais casos, sendo dois casos de trissomia 18, um caso de provável trissomia 13, em que não foi possível realizar cariótipo (cultura de biópsia de pulmão coleta *post mortem* sem sucesso) e que aguarda confirmação por PCR, e dois casos de

anomalias cromossômicas desbalanceadas de origem familiar, sendo que em um dos casos tanto o pai quanto a mãe apresentavam translocações.

Entre as 126 pacientes com medida da TN inadequada foram detectados cinco casos de cromossomopatias. Os dois casos considerados como TN aumentada correspondiam a higromas císticos relacionados à Síndrome de Turner. Nos outros três casos a medida da TN foi normal, sendo um caso com Síndrome de Down diagnosticada ao nascimento, no qual a medida da TN havia sido realizada com 16 semanas de idade gestacional, um caso de trissomia 18 (com medida da TN realizada com 9 semanas de gestação) e um caso de trissomia 13.

No grupo das TN adequadas, as quatorze gestações que resultaram em defeitos congênitos associados à TN aumentada e cariótipo normal estão resumidas na tabela 5. Entre as síndromes diagnosticadas, houve dois casos de Pterígio Múltiplo, sendo um caso da forma letal sem história familiar prévia, e outro cuja mãe também era gravemente afetada, e a gestação foi interrompida por indicação materna. Cinco casos correspondiam à recorrência familiar compatível com herança autossômica recessiva, sendo um caso de Mucopolissacaridose tipo I (irmã afetada), um caso de displasia metafisária (irmão afetado), uma Síndrome de Artrogripose-Anomalia renal-Colestase (dois irmãos falecidos com mesmo quadro), uma síndrome de Ohdo-like (duas irmãs afetadas apresentando blefarofimose, ptose palpebral, cútis laxa, com inteligência normal), e um caso em que o feto apresentava ausência de ossificação da coluna lombosacra e rins multicísticos, com história de um recém-nascido com quadro semelhante que evoluiu ao óbito logo após o parto. Houve ainda um caso de um natimorto com diagnóstico radiológico *post mortem* de Acondrogênese tipo II, e um recém nascido com quadro clínico compatível com Síndrome de Robinow. Entre os defeitos congênitos isolados, houve um caso de cardiopatia congênita complexa diagnosticada por ecocardiografia fetal, que nasceu a termo e evoluiu ao óbito com 9 horas de vida; uma menina com fenda lábio-palatina, cujo único achado adicional foi o de um forâmen oval patente que fechou espontaneamente com poucos meses de vida, e que apresenta crescimento e desenvolvimento normais; e um caso de um natimorto que apresentava meningomielocele aparentemente isolada. Houve dois casos de abortos espontâneos em torno de 14 semanas de idade gestacional em que não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo, sendo que um apresentava pés tortos e em outro o exame anátomo-patológico foi inconclusivo.

A tabela 6 apresenta os casos com medida da TN normal e que resultaram em defeitos congênitos diversos, excluindo as cromossomopatias.

Os casos com defeitos congênitos no grupo das TN inadequadas, excluindo as anomalias cromossômicas, são apresentados na tabela 7. Os três casos com TN aumentada correspondiam às seguintes situações: TN de 13 mm com 12 semanas de idade gestacional em um caso de recorrência de Síndrome Hidroletal em um natimorto filho de pais consangüíneos, que apresentava hidrocefalia, hipertelorismo ocular, fenda lábio-palatina e pés tortos; um caso de edema nucal com 14 semanas de idade gestacional que resultou no nascimento de um bebê polimalformado; e um caso de higroma cístico diagnosticado com 16 semanas de gestação que resultou em um natimorto com Síndrome do Pterígio Múltiplo Letal.

O desempenho da TN na detecção de anomalias congênitas está resumido na tabela 8. Para todas as anomalias congênitas, a sensibilidade foi de 57,9% e 26,% para as medidas adequadas e inadequadas, respectivamente. Considerando o grupo com medida da TN adequada, a sensibilidade para Síndrome de Down foi de 85,7%, e para todas as cromossomopatias foi de 57,9%, com especificidade de 84,3% e 84,7% respectivamente. Para o grupo das TN inadequadas, a sensibilidade para todas as cromossomopatias foi de 40,0% e a especificidade de 21,5%., mas não foi possível estimar as medidas de desempenho para Síndrome de Down, porque ocorreu um único caso que apresentava TN normal.

Com relação a outros desfechos gestacionais, a medida da TN acima do percentil 95, quando adequadamente medida, foi significativamente associada a um risco maior de perda gestacional, incluindo abortos espontâneos e morte fetal ( $p 0,007558$ ), mesmo excluindo-se os casos que resultaram em anormalidade congênitas ( $0,049128$ ). Em relação a outros desfechos, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à incidência de prematuridade, baixo peso de nascimento, proporção sexual e frequência de alterações na ecocardiografia fetal.

## Discussão

Este trabalho não foi delineado para estimar frequência, já que envolveu uma amostra de pacientes com alto risco para anomalias congênitas, como demonstrado pela alta taxa de defeitos detectada (13,8% nas TN adequadamente medidas e 15,1% nas medidas inadequadas). O principal objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade da medida da TN para diferentes anormalidades congênitas, parâmetro que não se altera em função da frequência de defeitos na amostra [16]. Além disto, foram incluídos casos encaminhados para avaliação genética por diagnóstico de aumento da TN (10,7% dos encaminhamentos), o que contribuiu para elevada frequência de TN aumentada nesta amostra (14,2%). Como a exclusão destes casos não alterou a significância dos resultados, optou-se por incluí-los na análise final.

A relação entre o aumento da TN e cromossomopatias já foi estabelecida em diversos estudos [3, 5, 6, 14]. Em um projeto colaborativo da FMF foram avaliadas 96.127 gestações, considerando 5% dos exames de triagem como positivo, a taxa de detecção de trissomia 21 foi de 77% [14]. No nosso estudo, os resultados apresentados na tabela 3 mostram que considerando somente os casos com TN adequadamente medida, a sensibilidade para a detecção de Síndrome de Down em nossa amostra foi elevada (85,7%). Além disso, confirmamos neste trabalho a perda significativa de sensibilidade e de especificidade com a realização inadequada do exame.

Alguns trabalhos iniciais questionavam a reprodutibilidade da medida da TN e sua aplicação na triagem de cromossomopatias na população em geral [17-19]. Os estudos experimentais de avaliação da medida da TN, ou seja, aqueles que obedecem a uma técnica padrão, apresentam resultados muito superiores na detecção de cromossomopatias com relação aos estudos observacionais, nos quais não há uma preocupação com a idade gestacional, e os examinadores não estão suficientemente treinados ou motivados para a realização do exame [2]. Portanto, o treinamento adequado e a adesão a uma técnica padronizada para a medida da TN, assim como auditoria externa e avaliação periódica da qualidade da imagem são necessários para sucesso de programas de triagem [2, 20, 21]. A importância da técnica padronizada para a medida adequada da TN foi bem demonstrada por Monni et al [22] que relataram que em seu serviço, após treinamento adequado do ultra-sonografista, houve um aumento na taxa de detecção de trissomia 21 de 30% (TN acima de 3mm) para 76 (risco estimado de cromossomopatias de 1/300) a 84% (risco de 1/100).

A associação entre TN aumentada e anomalias cromossômicas estruturais tem sido descrita em relatos e séries de casos [23, 24]. Na nossa amostra, os dois casos envolvendo translocações desbalanceadas de origem familiar apresentaram medida normal da TN, o que reforça a necessidade de oferecer cariótipo fetal para diagnóstico pré-natal de certeza nos casos com rearranjo cromossômico familiar.

Diversos estudos têm procurado avaliar o resultado da gestação naqueles fetos que apresentaram translucência nucal aumentada e o cariótipo fetal foi normal [8-12, 25-29]. No projeto colaborativo coordenado pela FMF, em 100.000 gestações avaliadas foram detectadas 4116 gestações únicas de fetos com translucência nucal acima do percentil 95 e com cariótipo normal, dos quais 3,91% apresentavam anomalias estruturais ou síndromes genéticas, tendo sido observado que o percentual de fetos com anomalias está diretamente relacionado ao aumento da TN, e que a probabilidade do nascimento de um recém-nascido vivo é inversamente proporcional a medida da TN [9].

No presente trabalho, quatorze pacientes com translucência nucal aumentada e cariótipo normal apresentaram anomalias congênitas ou síndromes genéticas (tabela 5). Entre os diagnósticos estabelecidos, houve dois casos de displasia esquelética, sendo um de Acondrogênese tipo II e outro de Displasia Metafisária tipo McKusick. O aumento da TN já foi relatado em diversos casos de displasias esqueléticas [30], incluindo Acondrogênese [10, 30]. Com relação à displasia metafisária, não foi localizado nenhum relato anterior de associação desta displasia especificamente com TN aumentada.

No caso do feto com ausência de ossificação de coluna e rins multicísticos, o aspecto radiológico é muito semelhante ao da síndrome descrita por Nisbet et al [31] e por Prefumo et al.[32] em pacientes de ambos os sexos com ausência de ossificação da coluna vertebral, anormalidades de costelas e alterações renais, e que também estava associado com aumento da TN (MIM 608022).

A Síndrome do Pterígio Múltiplo já foi descrita em associação a edema nucal e higroma cístico, tanto no primeiro quanto no segundo trimestre de gestação [33, 34]. Na nossa amostra foram diagnosticados três casos de pterígio múltiplo associados à TN aumentada; um caso correspondia a uma forma grave, autossômico dominante, no qual a mãe também era gravemente afetada, e outros dois casos da forma letal, sendo um no grupo das TN bem medidas e outro das mal medidas.

Não localizamos na literatura descrição anterior de TN aumentada na Síndrome de Artrogripose, Anomalia renal e Colestase (ARC), e o relato deste caso já foi enviado para publicação. Também não há descrição prévia de TN aumentada em associação à Síndrome de Ohdo ou a síndromes relacionadas.

Em dois casos não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo em função do óbito precoce e da ausência de achados conclusivos no exame anátomo-patológico, sendo que um dos pacientes apresentava pés tortos bilateralmente, achado que pode estar relacionado a diferentes síndromes que envolvem artrogripose.

Sabe-se que o aumento da TN está associado a um maior risco de cardiopatia congênita tanto em fetos com anomalias cromossômicas quanto naqueles com cariótipo normal [9]. No presente trabalho houve um único caso de cardiopatia congênita complexa isolada grave e que estava associado à TN aumentada. Por outro lado, dos casos de síndrome Down apresentados na tabela 4, os seis com TN aumentada tinham cardiopatia associada e aquele com TN normal não.

Com relação aos casos com medida da TN normal que resultaram em defeitos congênitos (tabela 6), cabe ressaltar que uma das vantagens da realização da TN é a possibilidade de identificação precoce de defeitos graves, como anencefalia e acrania [35], que foram descritas em dois pacientes neste trabalho. Embora a Síndrome do Valproato Fetal já tenha sido descrita na literatura em associação com TN aumentada [36], no caso identificado neste trabalho, a medida da TN foi normal.

Para os casos com medida inadequada da TN e defeitos congênitos (tabela 7), não há como estabelecer correlação, uma vez que já ficou demonstrado o prejuízo na sensibilidade do exame por uma medida inadequada. Algumas das anormalidades que tiveram TN normal neste grupo de pacientes já foram relatadas em associação à TN aumentada, como por exemplo, o raquitismo hipofosfatêmico [27] e a síndrome de Treacher-Collins [11]. Entre as infecções congênitas, a parvovirose é a única relacionada a um aumento da TN na literatura [37], porém o caso identificado neste trabalho teve uma TN descrita como normal e evoluiu para hidropisia no segundo trimestre. A Síndrome Hidroletal é uma das condições associadas a aumento da TN [10]; no caso diagnosticado neste trabalho, a medida aumentada da TN (13mm) foi considerada duvidosa por não se dispor da foto para confirmar se havia sido realizada adequadamente.

A heterogeneidade das condições associadas a um aumento da TN sugere que deva haver mais de um mecanismo fisiopatológico determinando a coleção anormal

de líquido na nuca fetal . Os mecanismos que já foram sugeridos incluem: 1) insuficiência cardíaca associada a anormalidades do coração e grandes artérias; 2) congestão venosa da cabeça e pescoço, devido à constrição do corpo fetal por seqüência de banda amniótica ou compressão do mediastino superior como na hérnia diafragmática ou no estreitamento torácico das displasias esqueléticas; 3) alteração na composição da matriz extracelular; 4) desenvolvimento anormal ou atrasado do sistema linfático; 5) falha na drenagem linfática devido á diminuição de movimentos fetais em várias doenças neuromusculares; hipoproteinemia ou anemia fetal; 7) infecções congênitas que determinem anemia ou insuficiência cardíaca [38, 39]. Um estudo recente mostrou uma associação significativa entre translucência nugal aumentada e distensão dos sacos jugulares no ultra-som, sugerindo um papel importante da falha da angiogênese linfática na fisiopatogenia da TN aumentada [40].

Com relação a outros desfechos gestacionais adversos, o aumento na taxa de perdas gestacionais nos casos com TN aumentada se mantém mesmo após a exclusão dos defeitos congênitos (0,049128). Com relação à prematuridade e baixo peso de nascimento, quando excluídos os casos que resultaram em anormalidades fetais, não houve associação significativa com o aumento da TN na nossa amostra.

Em uma revisão recente de relatos e séries de casos de TN aumentada com cariótipo normal, Souka estima que, após a exclusão de cromossomopatias, o risco de um desfecho perinatal adverso não se altera significativamente até uma TN de 3,5 ou mais (>percentil 99), quando então aumenta geometricamente. No entanto, se o feto sobrevive até o segundo trimestre, e um ultra-som com 20 a 22 semanas de gestação não mostra anormalidades não há aumento significativo no risco de um desfecho perinatal adverso ou de atraso de desenvolvimento [10].

**Conclusão:**

O desempenho da TN na detecção de anomalias congênicas depende da qualidade do exame, sendo que a uma medida adequada está significativamente associada a defeitos congênicos, cromossomopatias e a perdas gestacionais. Por outro lado, uma medida inadequada diminui a sensibilidade do exame e aumenta o número de procedimentos invasivos desnecessários. Assim a principal conclusão deste estudo é a necessidade de reforçar o treinamento e a avaliação externa periódica da qualidade dos exames para os diversos centros que realizam a medida da TN em nosso meio.

Pela diversidade de condições associadas a um aumento da TN, neste e nos muitos estudos disponíveis, é provável que haja mais de um mecanismo envolvido na fisiopatologia da TN aumentada. A avaliação genética pré e pós-natal pode contribuir para o esclarecimento da etiologia dos casos com medida aumentada da TN, sendo importante para possibilitar o aconselhamento genético adequado destas famílias.

### Referências bibliográficas:

1. Szabo, J. and J. Gellen, *Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester*. Lancet, 1990. **336**(8723): p. 1133.
2. Nicolaides, K.H. *Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities*. Am J Obst Gynecol, 2004. **191**:p45-67.
3. Brizot, M.L., et al., *First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(6): p. 652-5.
4. Murta, C. and L. Franca, *A medida da translucência nucal no rastreamento de anomalias cromossômicas*. Rev Brasil Ginecol Obstet, 2002. **24**(3): p. 167-173.
5. Taipale, P., et al. *Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects*. N Engl J Med, 1997. **337**(23): p. 1654-8.
6. Economides, D.L., et al. *First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**:p58-62.
7. *Why is nuchal translucency on the cover of the American Journal of Obstetrics and Gynecology?* Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(1): p. E1.
8. Maymon, R. and A. Herman, *The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency*. Clin Genet, 2004. **66**(5): p. 426-36.
9. Souka, A.P., et al. *Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998. **11**(6): p. 391-400.
10. Souka, A.P., et al., *Increased nuchal translucency with normal karyotype*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005. **192**(4): p. 1005-1021.
11. Souka, A.P., et al., *Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(1): p. 9-17.
12. Bilardo, C.M., M.A. Muller, and E. Pajkrt, *Outcome of fetuses with increased nuchal translucency*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2001. **13**(2): p. 169-74.
13. Snijders, R.J., et al., *First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996. **7**(3): p. 216-26.
14. Snijders, R.J., et al. *UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation*. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet, 1998. **352**(9125): p. 343-6.
15. Nicolaides, K.H., N.J. Sebire, and R.J.M. Snijders. *The 11-14 week scan The diagnosis of fetal abnormalities*. Diploma in Fetal Medicine, ed. K.H. Nicolaides. 1999, New York: The Parthenon Publishing Group. 196.
16. Grant, J.M., *Less obscurity with nuchal translucency?* Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(10): p. vii.
17. Bewley, S., et al. *First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 2*. Br J Obstet Gynaecol, 1995. **102**(5):p386-8.
18. Roberts, L.J., et al. *First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 1*. Br J Obstet Gynaecol, 1995. **102**(5):p381-5.
19. Kornman, L.H., et al. *Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice*. Prenat Diagn, 1996. **16**(9): p. 797-805.
20. Herman, A., et al. *Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998. **12**(6): p. 398-403.

21. Snijders, R.J., et al. *First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. **19**(4): p. 353-9.
22. Monni, G., et al. *Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome*. *Lancet*, 1997. **350**(9091): p. 1631; author reply 1631-2.
23. Sepulveda, W., et al. *Nuchal translucency thickness and outcome in chromosome translocation diagnosed in the first trimester*. *Prenat Diagn*, 2001. **21**(9): p. 726-8.
24. Holmes, L.B., et al. *Case 11-2005: A 32 Year-Old Pregnant Woman with an Abnormal Fetal Karyotype*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(15): p. 1579-1587.
25. Pajkrt, E., et al. *Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype*. *Prenat Diagn*, 1999. **19**(12): p. 1104-8.
26. Cha'ban, F.K., et al. *Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype*. *Prenat Diagn*, 1996. **16**(6): p. 537-41.
27. Brady, A.F., et al., *Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation*. *J Med Genet*, 1998. **35**(3): p. 222-4.
28. Senat, M.V., et al. *Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype*. *Prenat Diagn*, 2002. **22**(5): p. 345-9.
29. Van Vugt, J.M., B.W. Tinnemans, and R.M. Van Zalen-Sprock, *Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. **11**(6): p. 407-9.
30. Makrydimas, G., et al. *Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester*. *Am J Med Genet*, 2001. **98**(2): p. 117-20.
31. Nisbet, D.L., et al. *A new syndrome comprising vertebral anomalies and multicystic kidneys*. *Clin Dysmorphol*, 1999. **8**(3): p. 173-8.
32. Prefumo, F., et al., *A newly recognized autosomal recessive syndrome with abnormal vertebral ossification, rib abnormalities, and nephrogenic rests*. *Am J Med Genet*, 2003. **120A**(3): p. 386-8.
33. Moerman, P., et al. *Pathogenesis of the lethal multiple pterygium syndrome*. *Am J Med Genet*, 1990. **35**(3): p. 415-21.
34. Chitayat, D., D.K. Kalousek, and J.S. Bamforth, *Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma*. *Am J Med Genet*, 1989. **33**(3):p.352-6.
35. Cheng, C.C., et al. *Diagnosis of fetal acrania during the first trimester nuchal translucency screening for Down syndrome*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003. **80**(2): p. 139-44.
36. Witters, I., F. Van Assche, and J.P. Fryns. *Nuchal edema as the first sign of fetal valproate syndrome*. *Prenat Diagn*, 2002. **22**(9): p. 834-5.
37. Markenson, G., et al. *Parvoviral infection associated with increased nuchal translucency: a case report*. *J Perinatol*, 2000. **20**(2): p. 129-31.
38. Hyett, J.A., *Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype*. *Prenat Diagn*, 2002. **22**(10): p. 864-8.
39. L'Hermine-Coulomb, A., [*Increased nuchal translucency pathophysiology*]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005. **34**(1 Suppl): p. S89-96.
40. Bekker, M.N., et al., *Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs on first-trimester ultrasound*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **25**(3): p. 239-45.

**Tabela 1 – Caracterização da amostra\* (n = 401)**

	<b>TN adequadas n = 275 (%)</b>	<b>TN inadequadas n= 126 (%)</b>
<b>Procedência</b>		
Porto Alegre	112 (40,7)	50 (39,7)
Grande Porto Alegre	104 (37,8)	52 (41,3)
Outras localizações	59 (21,4)	24 (19,0)
<b>Idade (em anos)</b>		
Média	31,7	32,8
Mediana	31	34
<b>Paridade</b>		
Primigestas	40 (14,5)	27 (21,4)
Consangüinidade	11 (4,0)	2 (1,6)
Fumo	27 (9,8)	18 (14,3)
Álcool	22 (8,0)	11 (8,7)

\*Não houve diferença significativa entre os dois grupos para nenhuma destas características

**Tabela 2 – Motivo de encaminhamento para avaliação genética pré-natal**

<b>Motivo<sup>a</sup></b>	<b>TN adequada (%)</b>	<b>TN inadequada (%)</b>
Idade materna acima de 35 anos	56 (20,4)	30 (23,8)
HF de cromossomopatia	42 (15,3)	13 (10,3)
HF de malformações congênitas	43 (15,6)	23 (16,5)
HF de doenças gênicas	31 (11,3)	8 (6,3)
HF de erros inatos do metabolismo	14 (5,1)	6 (4,8)
HF de DFTN	9 (3,3)	1 (0,8)
Perdas gestacionais de repetição	22 (8,0)	8 (6,3)
Anomalia fetal na ecografia*	8 (2,9)	15 (11,9)
Translucência nucal aumentada	31 (11,3)	12 (9,5)
Outros (infecções, teratógenos)	16 (5,8)	8 (6,3)
<b>Total</b>	<b>275</b>	<b>126</b>

*HF - história familiar*

*DFTN – defeitos de fechamento de tubo neural*

<sup>a</sup> *para as pacientes que se incluíam em mais de um motivo foi considerado aquele com maior risco para defeitos congênitos.*

\* *diferença significativa entre os dois grupos (p 0,032733)*

**Tabela 3 - Relação entre o aumento da translucência nucal acima do percentil 95 (p95) e a presença de anomalias congênicas e cromossomopatias**

	TN adequada (n = 275)			TN inadequada (n = 126)		
	Sim	Não	(p)	Sim	Não	(p)
<b>Anomalias congênicas<sup>a</sup></b>						
<b>Acima do p95</b>	22	26		5	23	
<b>Abaixo p95</b>	16	211		14	84	
<b>Total</b>	38	237	0,000000	19	107	0,641396
<b>Cromossomopatias</b>						
<b>Acima do p95</b>	8	40		2	26	
<b>Abaixo p95</b>	6	221		3	95	
<b>Total</b>	14	261	0,000059	5	121	0,329194

<sup>a</sup>- inclui as cromossomopatias

**Tabela 4 – Anomalias cromossômicas nas gestações com medida da TN adequada (14 casos em 275 gestações)**

TN	IG TN (mm)	Cariótipo	Desfecho
<b>TN abaixo do percentil 95</b>			
1,0	11	46, XX, der (10)t(2;10)pat	Óbito com 1 hora de vida
1,1	12	aguarda PCR	NM, com Síndrome de Patau
1,2	12	47, XX + 18	Óbito com 2 horas de vida
1,5	12	47, XY + 18	Óbito com 1 hora de vida
2,2	12	46, XX, t(5/7) der8(7;18)	NM, não autorizado AP
2,3	12	47, XY + 21	NV, ecocardiografia normal
<b>TN acima do percentil 95</b>			
2,3	11	47, XX + 21	Abo
3,1	12	47, XY + 21	NM
3,3	12	47 XY + 21	IVG
4,0	13	47 XY + 21(18)/46,XY(2)	NV com DSAV
4,4	13	47 XX + 21	IVG
4,8	11	45 X	NM
5,9	12	47 XX + mar / 46 XX	Abo, AP inconclusivo
8,0	12	47 XY + 21	NV com DSAV

**Legenda:**

TN - translucência nucal

IG – idade gestacional em semanas

NV – nativo

NM – natimorto

Abo – aborto espontâneo (antes de 24 semanas)

AP – anátomo-patológico

IVG – interrupção voluntária da gestação

DSAV – defeito de septo átrio-ventricular

**Tabela 5 - Defeitos congênitos com translucência aumentada (acima do percentil 95) e cariótipo normal nos casos com medida da TN adequada**

<b>TN mm</b>	<b>IG TN</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Diagnóstico</b>
2,7	11	NV	Mucopolissacaridose tipo I (MPS I), recorrência
2,9	13	NM	AP: meningocele
3,2	13	IVG	Pterígio múltiplo autossômico dominante
3,3	12	Abo	AP: 14 semanas de gestação, pés tortos
3,3	12	NV	Cardiopatía cianótica complexa, óbito com 9 h de vida.
3,3	13	NV	Displasia metafisária tipo McKusick, recorrência
3,5	12	NV	Síndrome de Artrogripose, anomalia renal e colestase intra-hepática (ARC), recorrência
3,7	11	NV	Pterígio múltiplo letal
4,0	11	NV	Fenda lábio-palatina isolada
4,9	11	NV	Síndrome de Robinow?
6,0	13	NM	Acondrogênese tipo II
6,3	13	NV	Síndrome de Ohdo-like, inteligência normal, recorrência
7,5	11	IVG	Ausência de ossificação de coluna lombo-sacra, recorrência
8,0	11	Abo	AP com 14 semanas inconclusivo

**Legenda:**

TN - translucência nucal

IG - idade gestacional em semanas

NV - natívivo

NM - natimorto

Abo - aborto espontâneo (antes de 24 semanas)

AP - exame anátomo-patológico

IVG - interrupção voluntária da gestação

**Tabela 6 - Defeitos congênitos em pacientes com translucência normal e cariótipo normal nas TN adequadamente medidas**

<b>TN mm</b>	<b>IG TN sem</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Diagnóstico</b>
1,1	12	NV	Coloboma de íris à direita unilateral isolado
1,2	12	NV	Hidrocefalia isolada – autossômico recessiva
1,3	12	NV	Agenesia de corpo caloso, dilatação de ventrículos cerebrais em investigação
1,3	12	NM	Anencefalia
1,3	13	NV	Citomegalovirose congênita, microcefalia
1,4	12	IVG	Acrania , AP - encefalocele rota
1,4	13	NV	Artrogripose de quadril e joelhos (mãe com distrofia miotônica)
1,9	13	Abo	Ausência de líquido amniótico, AP: cisto abdominal comunicação com pelve
2,0	12	NV	Doença metabólica em investigação, esteatose hepática
2,0	13	NV	Síndrome do valproato fetal

**Legenda:**

TN - translucência nucal

IG – idade gestacional em semanas

NV – nativivo

NM – natimorto

AP – anátomo-patológico

IVG – interrupção voluntária da gestação

**Tabela 7 - Defeitos congênitos com cariótipo normal nos casos com medida inadequada da TN**

<b>TN mm</b>	<b>IG TN</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Diagnóstico</b>	
0,6	14	NV	Gastrosquise	
1	11	NV	Rins policísticos autossômico dominante	
1	12	NV	Raquitismo hipofosfatêmico	
1	12	NV	Encefalocele fronto-nasal	
1	13	NV	Síndrome de Treacher-Collins	
1,2	12	NV	Polimalformado (retardo de crescimento, duplicação de polegar, fenda lábio-palatina, agenesia corpo caloso)	
1,2	12	Abo	Hidropisia / Parvovírus	
1,4	10	NV	Gastrosquise	
1,5	12	NV	Obstrução intestinal por volvo congênito	
1,9	12	NM	Polimalformado (Tetralogia Fallot, atresia de esôfago e de vias biliares)	
2.1	11	NV	Hidrocefalia, agenesia de corpo caloso	
13	12	NM	Síndrome Hidroletal - recorrência	
edema	14	NV	Seqüência de Robin, cardiopatia, estenose de junção uretero- pélvica unilateral, óbito 8 meses de vida	
higroma	16	2	NM	Síndrome do Pterígio Múltiplo Letal

**Legenda:**

TN - translucência nucal

IG – idade gestacional em semanas

NV – nativivo

NM – natimorto

**Tabela 8 – Desempenho da medida da TN na detecção de anomalias congênicas**

	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>TN adequada</b>				
Todas as anomalias congênicas	57,9	92,9	45,8	7,0
Síndrome de Down	85,7	84,3	12,5	0,4
Todas as cromossomopatias	57,9	84,7	16,7	2,6
Síndromes e defeitos congênicos	58,3	86,4	58,3	4,4
<b>TN inadequadas</b>				
Todas as anomalias congênicas	26,3	21,5	17,9	14,3
Síndrome de Down <sup>a</sup>	-	-	-	-
Todas as cromossomopatias	40	21,5	7,1	3,1
Síndromes e defeitos congênicos	21,4	77,7	10,7	11,2

**Legenda:**

VPP – valor preditivo positivo

VPN – valor preditivo negativo

<sup>a</sup> – não foi possível estimar porque só houve um caso de Síndrome de Down

**6.1.1. Artigo 1 em inglês:**

**The importance of standardization of the measurement of nuchal translucency for the detection of fetal abnormalities.**

**Keywords:** nuchal translucency, chromosomal anomalies, cardiac defects, Down's syndrome, genetic syndrome, skeletal dysplasia

**Authors**

Maria Teresa Vieira Sanseverino (1, 4, 6)

José Antônio Magalhães (2, 4)

Renato Zamora Flores (5)

Ricardo Palma Dias (2, 4)

Maria Mercedes Fonseca (2)

Rejane Gus (1, 4)

Patrícia Barrios (3, 4)

Maira Graef Burin (1, 4)

Julio César Loguércio Leite (1, 6)

Rafaela Hermann (1)

Nina Rodrigues Stein (1)

Cristina Bergamaschi (1)

Lavinia Schuler Faccini (1, 5, 6)

(1) Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(2) Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(3) Serviço de Cardiologia Pediátrica

(4) Grupo de Medicina Fetal do HCPA

(5) Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(6) Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Correspondence**

Maria Teresa Vieira Sanseverino  
Serviço de Genética Médica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
Porto Alegre. Rio Grande do Sul,  
CEP 90035-903 .Brazil  
msanseverino@hcpa.ufrgs.br

## Summary

The object of this study was the evaluation of the effectiveness of nuchal translucency (NT) measurement in the prenatal detection of congenital abnormalities and the occurrence of other adverse pregnancy events in pregnant women presenting increased risk of fetal abnormality.

**Materials and Methods:** An observational cohort study was performed with 433 pregnant women who had been referred for genetic counseling for a prenatal diagnosis because they had family or personal histories suggesting increased risk of congenital abnormalities, and who had been submitted to an obstetric ultrasound examination with measurement of NT. The NT measurement was considered adequate when obtained in accordance with the standard procedures laid down by Fetal Medicine Foundation of London (FMF). The NT was classified as inadequate or doubtful when the pregnancy was at either a very early or a very late stage, the positioning of the calipers or of the fetus was inadequate, the image was not sufficiently amplified or the NT photographic record was not available for verification of the quality of the examination. In those cases where the NT measurement was above 95<sup>th</sup> percentile, amniocentesis for fetal karyotyping, diagnostic obstetric ultrasound scans for the evaluation of fetal morphology between 18 and 23 weeks, and fetal echocardiography were offered. In the other cases, the examination previously indicated for the detection of the fetal condition at risk (cytogenetic, biochemical or molecular studies) was offered.

**Results:** We evaluated the outcome of 401 pregnancies, in 38 cases (8.6%) the follow-up was lost, and 4 pregnancies were still in course when the analysis was completed. In the group with adequate NT (275 pregnancies) the NT thickness was above 95<sup>th</sup> percentile in eight of the 14 cases of chromosomal anomalies and in 6/7 of the Down's syndrome cases. In the 126 cases with inadequate NT scan, four cases of chromosomal defects were observed including one case of Down's syndrome with normal NT. In the adequate NT group an increased NT above the 95<sup>th</sup> percentile was significantly associated with the presence of congenital abnormalities ( $p=0.000000$ ), to the diagnosis of chromosomal defects ( $p=0.000059$ ) and to pregnancy losses ( $p=0.000059$ ). On the other hand, in the inadequate NT group, the association between increased NT was not significant for congenital defects ( $p=0.641396$ ), nor for chromosomal anomalies ( $p=0.329194$ ) or loss of pregnancy ( $p=0.096092$ ).

**Conclusion:** The effectiveness of NT for the detection of congenital abnormalities depends on the quality of the NT scan. Adequate measurements are significant in the

detection of pregnancies in risk for congenital defects, chromosomal anomalies and other unfavorable pregnancy results. On the other hand, inadequate NT measurement cause the loss of sensitivity of the examination as well as an increase in the risks associated with unnecessary invasive procedures.

## Introduction

The association between fetal cervical edema and cystic hygroma with chromosomal anomalies was previously recognized [1]. In 1992 Nicolaides and his collaborators proposed the term nuchal translucency (NT) to describe the echoluminescent sonographic image corresponding to subcutaneous accumulation of fluid behind the fetal neck in the first trimester, and related the increase in the thickness of the NT to an increased risk of Down's syndrome [2].

Nowadays, the measurement of the NT is considered a sensitive method for the screening for chromosomal anomalies, including those in the Brazilian population [2-6]. Increased NT is a risk factor for trisomy 21, 18 and 13 and other chromosomal defects. In addition to this, fetuses with increased NT and normal karyotype present an increased risk of cardiac defects, a greater incidence of other congenital abnormalities and various genetic syndromes, reported in various studies by different groups [7-12].

The widespread use of the measurement of NT in routine antenatal attention requires an understanding of the benefits and limits of this examination, as well as knowledge of the clinical investigation indicated for the cases of increased NT, in order to permit adequate counseling of the pregnant women

The object of this present study is to evaluate the effectiveness of the NT measurement in the detection of congenital anomalies and other unfavorable outcomes in a sample of pregnant women who attended an outpatient ward in the South of Brazil for genetic counseling for prenatal diagnosis.

## **Materials and Methods:**

Design: Observational Cohort Study

Sample: In the period between 1996 and 2004, we evaluated 443 pregnant women who had been referred for genetic evaluation and who had been submitted the NT measurement.

The Medical Genetic Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), located in the South of Brazil, is a reference service in the areas of clinical and laboratorial genetics and offers genetic counseling, cytogenetic investigation, investigation of inborn errors of metabolism and molecular analysis for various genetic diseases.

The prenatal diagnosis outpatients department (PND) provides genetic counseling for women planning pregnancies and to those already pregnant who are at increased risk of congenital abnormalities due to personal or family history of malformations or genetic disorders, those who have been exposed to teratogens as well as pregnant women found to have fetal anomalies during ultrasound examination.

The pregnant women were attended jointly by the Fetal Medicine group of the HCPA coordinated by an obstetrician specialized in fetal medicine and made up of clinical genetic professionals, cytogeneticists, biochemists, pediatric cardiologists, neonatologists, pathologists, obstetric nurses and psychologists.

Where necessary or indicated, prenatal diagnosis for cytogenetic, metabolic or molecular investigations was performed in-house. In some special situations, material was sent to outside laboratories for analysis.

The patients are referred to the PND out-patients department by the genetic service, by obstetricians from the HCPA itself or by those of other public hospitals in the region.

### **The technique for the measurement of NT**

The measurement of NT was considered adequate when performed in accordance with the techniques standardized by the Foundation of Fetal Medicine (FMF) [13], that is, the NT should have been measured between the 11<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup> weeks of pregnancy, should correspond to a crown-rump length (CRL) between a minimum of 45 mm and a maximum of 84 mm, have been derived from a good sagittal view of the fetus in a neutral position, amplified in order to occupy 75% of the screen, to distinguish the amnion of the fetal skin, and having had the thickness measured with the calipers positioned on the clear line which defines the NT.

The NT measurement was considered doubtful if a photographic record of the measurement was not available to us for verification. We classified an NT as inadequate when it had obviously not been made in accordance with the FMF standards, either because it had been obtained too early (before 11 weeks of pregnancy or with a CRL below 45 mm) or too late (when the pregnancy had progressed beyond 14 weeks or the CRL was higher than 84 mm), or the image was not sufficiently enlarged, the calipers were badly positioned, the fetus was flexed, had cervical hyperextension or the amniotic membrane had not been differentiated.

For pregnant women who reported to the PND before reaching 13 weeks of pregnancy, we preferred to make the NT examination in-house using examiners trained by the FMF.

As the NT measurements had been performed in more than one hospital, those measurements above 95<sup>th</sup> percentile were considered increased in accordance with the graph curve published by the FMF. Thus, the median and the percentile 95 for a CRL of 45 mm were 1.2 and 2.1 mm; these same values for a CRL of 84 mm were 1.9 and 2.7 respectively, and the percentile 99 did not vary significantly with the age of the pregnancy and was determined to be 3.5mm [14, 15].

The results of the pregnancies were determined by an out-patient evaluation of the newborn or by means of pathological examination in the case of loss of the pregnancy. Where this was not possible the medical records were reviewed or telephone contact was made with the patients

The cases lost to follow-up were excluded from the results as were those where the pregnancy had not come to term when the final data was analyzed.

Statistical Analysis: The data was stored in an Access databank. The  $\chi^2$  and variance analysis tests were performed using NCSS software.

Ethical Aspects: This project was approved by the HCPA's Research and Post Graduate Group (number 00/247). Pregnant women who were submitted to invasive procedures signed an informed consent form after receiving explanations of the risks and limitations of the examinations.

## Results

Of the 443 pregnant women who had NT measurement performed, follow-up was possible in 401 of them. In 38 cases (8.6%) the follow up was lost and four pregnancies had not reached term when the analysis was finalized

The NT was adequately measured, in accordance with the FMF standards, in 275 cases (68.58%). In 126 cases the measurement of NT had been inadequately performed or was considered doubtful because no photographic record was available for verification of the quality of the examination. The characterization of the sample is summarized in [Table 1](#). No significant differences were observed between the groups with adequate and inadequate NT as regard the maternal age, origin, parity, consanguinity or the use of alcohol or tobacco.

The principal indications for referral of the pregnant women in each of the two groups are presented in [Table 2](#). A significantly higher percentage of referral because of fetal anomalies were found in the group of pregnant women with inadequate NT measurements, probably because this group included a greater number of patients referred by other hospitals at an advanced stage in their pregnancies. There were no significant differences between the groups in relation to the other reasons for referral.

[Table 3](#) presents the relationship between increased NT (above 95th percentile) and any serious congenital defects at birth for the adequate and inadequate measurements, and in relation to the chromosomal anomalies exclusively. There were no significant differences between the two groups as regards the overall frequency of congenital anomalies (13.8% and 15.1%) or of the chromosomal defects (5.1% and 4%). A significant association exists, however, between the increases of NT both for congenital defects in general and for chromosomal abnormalities in the NT-adequate group which does not appear in the NT-inadequate group.

If only the cases with adequate NT measurements are considered, 14 chromosomal defects were diagnosed as presented in [Table 4](#). Of the seven cases of Down's syndrome, six showed increased NT. For the other chromosomal anomalies diagnosed, the NT was increased in one case of Down's syndrome and also in one fetus

with mosaicism for a chromosomal marker of which it was not possible to determine the origin but the parents were of normal karyotype. The NT measurement was normal in the other cases with one case of trisomy 18, one case of probable trisomy 13 in which it was not possible to identify the karyotype (the post mortem collection of the lung biopsy culture was unsuccessful) and for which the PCR result confirmation is still pending, and two cases of unbalanced chromosomal anomalies of family origin. In one of the latter two cases, both the father and the mother presented translocations.

Amongst the 126 patents with inadequate NT measurements, five cases of chromosomal defects were detected. The two cases considered as increased NT corresponded to cystic hygroma related to Turner's syndrome. In the other three cases, the NT measurement was normal with one case of Down's syndrome diagnosed at birth (where the NT measurement had been made at 16 weeks of gestation), one case of trisomy 18 (where the NT measurement was made at 9 weeks of gestation) and one case of trisomy 13.

In the group with adequate NT measurements, the fourteen pregnancies which resulted in congenital defects associated to an increased NT and normal karyotypes are summarized in [Table 5](#). Amongst the diagnosed symptoms there were two cases of Multiple Pterygium of which one was in lethal form without previous family history and the other involved a mother who was also seriously affected and where the pregnancy was interrupted at the mother's request. Five cases corresponded to re-incidence within the family compatible with autosomal recessive inheritance, of which one was of the Mucopolysaccharidosis type I (sister affected), um case of one case of metaphyseal dysplasia (brother affected), one case of the Syndrome of Artrogripose-Renal anomaly-Cholestasis (two brothers died from the same causes), one Odho-like syndrome (two sisters affected presented blepharophimosis, ptosis of the superior eyelid and cutis laxa but had normal intelligence) and one case in which the fetus lacked ossification of the lombo-sacra column and had multicystic kidney disease, with a history of a recent birth with similar problems which led to its death soon after birth.

There was also a case of a stillborn infant with a post mortem radiological diagnostic of Achondrogenesis type II, and a newborn infant which presented clinical results compatible with Robinow's syndrome. Amongst the congenital defects which were detected one case of complex congenital cardiac defect was diagnosed by a fetal

echocardiography examination of an infant who was born at full term but died after nine hours of life; a little girl with a cleft lip-palate where the only other problem found was a patent foramen ovale (PFO) which closed spontaneously after a few months of life and who otherwise had normal growth and development; and one stillborn case of Myelomeningocele, apparently isolated. Two cases of spontaneous abortion occurred around the 14<sup>th</sup> week of pregnancy but it was not possible to diagnose the causes - one had bilateral Talipes equinovarus and the anatomic-pathologic examination of the other was inconclusive.

Table 6 presents the cases with normal NT which resulted in various congenital defects, excluding the chromosomal abnormalities.

The cases showing congenital defects but with inadequate NT (excluding the chromosomal anomalies) are shown in Table 7. The three cases with increased NT corresponded to the following situations: NT of 13 mm at 12 weeks of pregnancy in one case of recurrence of Hydroletalus Syndrome in a stillborn child of consanguineous parents that presented symptoms of hydrocephaly, ocular hypertelorism, cleft lip-palate and club feet; one case of nuchal edema at 14 weeks of pregnancy which resulted in the birth of a baby with multiple malformations; and one case of Cystic Hygroma diagnosed at 16 weeks of pregnancy which resulted in a stillborn with Lethal Multiple Pterygium Syndrome.

The effectiveness of the NT measurement in the detection of congenital anomalies is summarized in Table 8. For the entire range of congenital anomalies the sensitivity was 57.9% and 26.0% for the adequate and inadequate measurements respectively. Considering the groups with adequate NT, the sensitivity for Down's syndrome was 85.7%, and for all the chromosomal anomalies 57.9% with specificity of 84.3% and 84.7% respectively. For the group of inadequate NT, the sensitivity for all the chromosomal abnormalities was 40.0% with a specificity of 21.5% but it was not possible to estimate the measurement of the effectiveness for Down's symptom because only one case occurred with normal NT.

With respect to other pregnancy outcomes, the measurement of NT above the 95 percentile, when adequately performed, was significantly associated with a greater risk

of the loss of the pregnancy including spontaneous abortion and fetal death (p 0.007558), even when the cases of congenital abnormalities were excluded (0.007558). As to other outcomes, no statistically significant differences were found in the incidence of prematurity, low birth weight, sexual ratio, and abnormal echocardiography findings.

## Discussion

This study was not designed to estimate frequency of defects since it involved a sample of patients at high risk for congenital anomalies, as can be observed from the high rate of defects detected (13,8% where the NT was adequately measured and 15,1% when inadequately measured). The principle object of this study was to evaluate the sensitivity of the NT measurements in the detection of different congenital anomalies and this parameter does not change with the frequency of defects in the sample [16]. Also, cases referred for genetic evaluation of the increase in NT (10.7% of all referrals) were included which contributed to the high frequency of increased NT found in the sample (14.2%). However, as the exclusion of such cases did not alter the significance of the results, it was decided to include them in the final analysis.

The relationship of increased NT and chromosomal anomalies has already been established in various studies [3, 5, 6, 14]. In an FMF collaborative project, 96127 pregnancies were evaluated considering 5% of screening positive, the rate of detection of trisomy 21 was 77% [14]. In our study, the results presented in [Table 3](#) shows that, if only the cases where the NT was adequately measured be considered, the sensitivity for the detection of Down's syndrome in our sample was high (85.7%). Furthermore, we confirmed that significant loss of sensitivity and specificity occurs when the NT examination is inadequately performed

Some early works question the reproducibility of the measurement of NT and its application in the screening of chromosomal abnormalities in the general population [17-19]. The interventional NT measurement studies which were performed according to a technical standard, present much better results in the detection rates of chromosomal abnormalities that those of the observational studies, in which the age of the pregnancies is not considered and the examiners are often not sufficiently trained or motivated in the realization of the examinations [2].

Therefore, adequate training and the use of standard techniques for the measurement of NT, backed up by external audits and periodic evaluations of the quality of the images, are necessary for the success of screening programs [2, 20, 21]. The importance of the use of a standardized technique for adequate NT measurements was clearly

demonstrated by Monni et al [22] who report in their study that, following adequate training of the sonographers, an improvement in the rate of detection of trisomy 21 from 30% (NT above 3mm) to 76 (estimated risk of 1/330) to 84% (risk of 1/100).

The association between increased NT and chromosomal rearrangements has been described in case reports and a series of cases [23, 24]. In our sample, the two cases involving unbalanced translocations of family origin presented normal NT measurements, which reinforces the necessity of proposing fetal karyotyping for prenatal diagnosis reassurance in cases of familial chromosomal rearrangement

Several studies have evaluated the outcome of pregnancy in those fetuses which present increased nuchal translucency with normal fetal karyotype [8-12, 25-29]. In the Collaborative Project coordinated by the FMF, of 100,000 pregnancies evaluated, 4116 single pregnancies of fetuses with NT above the 95<sup>th</sup> percentile and normal karyotype were detected. Of these, 3.91% presented structural anomalies or genetic syndromes, and it was observed that the percentage of fetuses with anomalies is directly related to the increase of the NT, and that the probability of a live birth is inversely proportional to the measurement of NT [9].

In the present work, 14 patients with increased NT and normal karyotype presented congenital anomalies or genetic syndromes ([Table 5](#)). Amongst the established diagnosis there were two cases of skeletal dysplasias, of which one was of the [Achondrogenesis](#) type II and the other of Metaphyseal dysplasia of the McKusick type. Increased NT has been reported in various cases of skeletal dysplasia [30], including [Achondrogenesis](#) [10, 30]. In relation to the Metaphyseal dysplasia, no previous report was located of the association of this dysplasia specifically with increased NT.

In the case of the fetus presenting lacking ossification of the column and multicystic kidneys, the radiological aspect is very similar to the syndrome described by Nisbet et al [31] and by Prefumo et al.[32] in patients of both sexes lacking ossification of the vertebral column, with abnormalities in the ribs and renal alterations and which were also associated to an increase of NT (MIM 608022).

The Multiple Pterygium syndromes have been described in association with nuchal edema and cystic hygroma both in the first and second trimester of pregnancy [33, 34]. In our sample three cases of Multiple Pterygium associated with increased NT were diagnosed - one case was of the serious, dominant autosomal form where the mother was also seriously affected and two were of the lethal form. One of the latter was in the adequately-measured NT group and the other in the inadequate group

We did not find in the literature any previous description of increased NT in the Artrogripose, Renal Anomaly, and Cholestasis Syndrome (ARC Syndrome) and the report of our case has been sent for publication. Also there is no previous description of increased NT in association with the OHDO syndrome or related syndromes.

In two of our cases of increased NT with normal karyotype it was not possible to establish a definitive diagnosis because of early death and absence of conclusive findings during the anatomic and pathological examinations. However, one of these patients had bilaterally club feet, a finding which could be related to different syndromes involving arthrogryposis.

It is known that an increased NT is associated with a greater risk of congenital cardiac defects both in fetuses with chromosomal anomalies and those with normal karyotypes [9]. In the present study only one case of isolated complex congenital cardiac anomaly which was associated with increased NT was detected. On the other hand, of the Down syndrome cases presented in [Table 4](#), the six with increased NT had associated cardiac defects while that with normal NT had not.

In relation to those cases with normal NT measurements which resulted in congenital defects ([Table 6](#)), it should be mentioned that one of the advantages of performing the NT is that it makes possible an early identification of serious defects such as anencephaly e acrania [35] which were described in two patients in this study. Although Fetal Valproate Syndrome has been described in the literature in association with increased NT [36], in the case identified in this paper the NT was normal.

For the cases with inadequate measurement of NT and congenital defects ([Table 7](#)) there is no way to establish a correlation as the negative effect on the sensitivity of

the examination of inadequate measurements has been clearly demonstrated. Some of the abnormalities with normal NT in this group of patients have already been reported in association with increased NT, such as, for example, Vitamin D resistant rickets [27] and the Treacher-Collins syndrome [11]. Amongst the congenital infections, the parvovirus B19 is the only one related to an increase in the NT in the literature [37], but the case described in this study had NT described as normal and evolved to hydrops in the second trimester. The Hydrolethalus syndrome is one of the conditions associated to an increased NT and normal karyotype [10]; in the case diagnosed in this work, the increased NT measurement (13 mm) was considered doubtful because no photographic record was available to confirm that the examination had been adequately performed.

The heterogeneous nature of the conditions associated to an increase in NT suggests that more than one pathophysiological mechanism is causing the abnormal accumulation of liquid in the fetal neck. The mechanisms which have been suggested are: 1) cardiac insufficiency associated with heart abnormalities and the large arteries; 2) venous congestion in the head and neck due to constriction of the fetal body by the amniotic band or compression of the upper mediastinal as in diaphragmatic hernia or in the thoracic narrowing in the skeletal dysplasia; 3) alteration of the composition of the extra cellular matrix; 4) abnormal or late development of the lymphatic system; 5) failure of the lymphatic drainage due to a reduction of the fetal movements in various neuromuscular diseases; 6) hipoproteinemia or fetal anemia; 7) congenital infections which cause anemia or cardiac insufficiency [38, 39].

A recent study has shown a significant association between increased nuchal translucency thickness and distension of the jugular sac in the ultrasound examination, suggesting that the failure of lymphatic angiogenesis plays an important part in the pathophysiology of increased NT [40].

In relation to the other adverse pregnancy outcomes, the increase in the rate of pregnancy losses in cases of increased NT is maintained even when the congenital defects are excluded (0.049128). As regards prematurity and low birth weigh, when the cases that resulted in fetal abnormalities are excluded, no significant association was found with the increase of NT in our sample.

In a recent review of reports in a series of cases of increased NT with normal karyotype, Souka et al. (2005) estimates that, when the chromosomal anomalies are excluded, the risk of an adverse perinatal outcome does not change significantly until the NT reaches 3.5 mm or more (>percentile 99) but it then increases geometrically. However, if the fetus survives until the second trimester, and the ultrasound examination at 20 and 22 weeks does not shows abnormalities, there is no significant increase in the risk of a perinatal adverse reaction or of a delay in neurodevelopment [10].

**Conclusion:**

The effectiveness of NT measurement in the detection of congenital anomalies depends on the quality of the examination - adequate measurements are significantly associated to congenital defects, chromosomal abnormalities and loss of pregnancy. On the other hand, inadequate measurements reduce the sensitivity of the examination and increase the number of unnecessary invasive procedures. Therefore, the principal conclusion arrived from this study is of the necessity to reinforce the training and periodic external evaluation of the quality of the examinations for the various centers that perform NT measurement amongst us.

The considerable diversity of conditions associated to an increase of NT thickness measurement found in this and other studies, lead one to conclude that it is very probable that more than one mechanism is involved in the physiopathology of increased NT. Genetic evaluation before and after birth can contribute to the clarification of the etiology of the cases with increased NT, specially with normal karyotype, and it is important for adequate genetic counseling of these families

## References:

1. Szabo, J. and J. Gellen, Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*, 1990. 336(8723): p. 1133.
2. Nicolaides, K.H., Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(1): p. 45-67.
3. Brizot, M.L., et al., First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 18(6): p. 652-5.
4. Murta, C. and L. Franca, A medida da translucência nuchal no rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev Brasil Ginecol Obstet*, 2002. 24(3): p. 167-173.
5. Taipale, P., et al., Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med*, 1997. 337(23): p. 1654-8.
6. Economides, D.L., et al., First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105(1): p. 58-62.
7. Why is nuchal translucency on the cover of the American Journal of Obstetrics and Gynecology? *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(1): p. E1.
8. Maymon, R. and A. Herman, The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet*, 2004. 66(5): p. 426-36.
9. Souka, A.P., et al., Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 11(6): p. 391-400.
10. Souka, A.P., et al., Increased nuchal translucency with normal karyotype. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005. 192(4): p. 1005-1021.
11. Souka, A.P., et al., Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 18(1): p. 9-17.
12. Bilardo, C.M., M.A. Muller, and E. Pajkrt, Outcome of fetuses with increased nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2001. 13(2): p. 169-74.
13. Snijders, R.J., et al., First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996. 7(3): p. 216-26.
14. Snijders, R.J., et al., UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*, 1998. 352(9125): p. 343-6.
15. Nicolaides, K.H., N.J. Sebire, and R.J.M. Snijders, The 11-14 week scan The diagnosis of fetal abnormalities. *Diploma in Fetal Medicine*, ed. K.H. Nicolaides. 1999, New York: The Parthenon Publishing Group. 196.
16. Grant, J.M., Less obscurity with nuchal translucency? *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(10): p. vii.
17. Bewley, S., et al., First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 2. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. 102(5): p. 386-8.
18. Roberts, L.J., et al., First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 1. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. 102(5): p. 381-5.

19. Kornman, L.H., et al., Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn*, 1996. 16(9): p. 797-805.
20. Herman, A., et al., Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 12(6): p. 398-403.
21. Snijders, R.J., et al., First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. 19(4): p. 353-9.
22. Monni, G., et al., Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet*, 1997. 350(9091): p. 1631; author reply 1631-2.
23. Sepulveda, W., et al., Nuchal translucency thickness and outcome in chromosome translocation diagnosed in the first trimester. *Prenat Diagn*, 2001. 21(9): p. 726-8.
24. Holmes, L.B., et al., Case 11-2005: A 32 Year-Old Pregnant Woman with an Abnormal Fetal Karyotype. *N Engl J Med*, 2005. 352(15): p. 1579-1587.
25. Pajkrt, E., et al., Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn*, 1999. 19(12): p. 1104-8.
26. Cha'ban, F.K., et al., Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Prenat Diagn*, 1996. 16(6): p. 537-41.
27. Brady, A.F., et al., Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet*, 1998. 35(3): p. 222-4.
28. Senat, M.V., et al., Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn*, 2002. 22(5): p. 345-9.
29. Van Vugt, J.M., B.W. Tinnemans, and R.M. Van Zalen-Sprock, Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 11(6): p. 407-9.
30. Makrydimas, G., et al., Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet*, 2001. 98(2): p. 117-20.
31. Nisbet, D.L., et al., A new syndrome comprising vertebral anomalies and multicystic kidneys. *Clin Dysmorphol*, 1999. 8(3): p. 173-8.
32. Prefumo, F., et al., A newly recognized autosomal recessive syndrome with abnormal vertebral ossification, rib abnormalities, and nephrogenic rests. *Am J Med Genet*, 2003. 120A(3): p. 386-8.
33. Moerman, P., et al., Pathogenesis of the lethal multiple pterygium syndrome. *Am J Med Genet*, 1990. 35(3): p. 415-21.
34. Chitayat, D., D.K. Kalousek, and J.S. Bamforth, Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet*, 1989. 33(3): p. 352-6.
35. Cheng, C.C., et al., Diagnosis of fetal acrania during the first trimester nuchal translucency screening for Down syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003. 80(2): p. 139-44.
36. Witters, I., F. Van Assche, and J.P. Fryns, Nuchal edema as the first sign of fetal valproate syndrome. *Prenat Diagn*, 2002. 22(9): p. 834-5.
37. Markenson, G., et al., Parvoviral infection associated with increased nuchal translucency: a case report. *J Perinatol*, 2000. 20(2): p. 129-31.
38. Hyett, J.A., Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn*, 2002. 22(10): p. 864-8.

39. L'Hermine-Coulomb, A., [Increased nuchal translucency pathophysiology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005. 34(1 Suppl): p. S89-96.
40. Bekker, M.N., et al., Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs on first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. 25(3): p. 239-45.

**Table 1** – Characteristics of the sample\* (n = 401)

	Adequate NT		Inadequate NT	
	n	(%)	n	(%)
Referred from:				
Porto Alegre	112	(40.7)	50	(39.7)
Greater Porto Alegre	104	(37.8)	52	(41.3)
Other locations	59	(21.4)	24	(19.0)
Age (in years)				
Average	31.7		32.8	
Median	31		34	
Parity				
First born	40	(14.5)	27	(21.4)
Consanguinity	11	(4.0)	2	(1.6)
Tobacco Use	27	(9.8)	18	(14.3)
Alcohol Use	22	(8.0)	11	(8.7)

\*There were no significant differences between the two groups for any of these characteristics

**Table 2** – Reason for referral for prenatal genetic evaluation.

Reason for referral <sup>a</sup>	Adequate NT (%)	Inadequate NT (%)
Advanced maternal age (> 35 years)	56 (20.4)	0 (23.8)
FH of chromosomal anomaly	42 (15.3)	13 (10.3)
FH of congenital malformation	43 (15.6)	23 (16.5)
FH of genetic diseases	31 (11.3)	8 (6.3)
FH of inborn errors of metabolism	14 (5.1)	6 (4.8)
FH defects of neural tube closure	9 (3.3)	1 (0.8)
Repeated pregnancy losses	22 (8.0)	8 (6.3)
Fetal anomaly in ultrasound scan <sup>b</sup>	8 (2.9)	15 (11.9)
Increased nuchal translucence	31 (11.3)	12 (9.5)
Others (infections, teratogens)	16 (5.8)	8 (6.3)
Total	275	126

FH = Family History

<sup>a</sup> Where patients were referred for more than one reason, that of greatest risk for congenital defects was considered.

<sup>b</sup> Significant difference between the two groups (p 0.032733)

**Table 3** – Relationship between the increased nuchal translucence above the 95<sup>th</sup> percentile (p95) and the presence of congenital anomalies and chromosomal abnormalities

	Adequate NT (n = 275)		Inadequate NT (n = 126)	
	Yes	No	Yes	No
<u>Congenital anomalies</u> <sup>a</sup>				
Above p95	22	26	5	23
Below p95	16	211 (p0.000000)	14	84 (p0.641396)
Total	38	237	19	107
<u>Chromosomal anomalies</u>				
Above p95	8	40	2	26
Below p95	6	221 (p0.000059)	3	95 (p0.329194)
Total	14	261	5	121

<sup>a</sup>- includes the chromosomal anomalies

**Table 4** – Chromosomal anomalies in pregnancies with adequate NT measurements.  
(14 cases in 275 pregnancies)

NT (mm)	GA	Karyotype	Outcome
<b>NT below percentile 95</b>			
1.0	11	46. XX, der (10)t(2.10)pat	LB, died after 1 hour of life
1.1	12	awaiting PCR	SB with Patau syndrome
1.2	12	47. XX + 18	LB, died after 2 hours of life
1.5	12	47. XY + 18	LB, died after 1 hour of life
2.2	12	46. XX, t(5/7) der8(7;18)	SB, PA not authorized
2.3	12	47. XY + 21	LB, normal echocardiograph
<b>NT above percentile 95</b>			
2.3	11	47, XX + 21	Aborted
3.1	12	47, XY + 21	SB
3.3	12	47 XY + 21	TOP
4.0	13	47 XY + 21(18)/46,XY(2)	LB with SAVD
4.4	13	47 XX + 21	TOP
4.8	11	45 X	SB
5.9	12	47 XX + mar / 46 XX	Miscarriage
8.0	12	47 XY + 21	LB com SAVD

**Legend:**

NT – nuchal translucence

GA – Age of gestation in weeks

LB – Live born

SB – Stillborn

Mis – Miscarriage (before 24 weeks)

AP – anatomic pathological examination

TOP – termination of pregnancy

SAVD – septum atrium-ventricular defect

**Table 5** – Congenital defects with augmented translucence (above the 95 percentile) and normal karyotype in the cases with adequate NT measurement

NT mm	GA	Outcome	Diagnosis
2.7	11	LB	Mucopolysaccharidosis type I (MPS I), recurrence
2.9	13	SB	AP: Meningomyelocele
3.2	13	VIP	Multiple Pterygium Syndrome autosomal dominant
3.3	12	Mis.	AP: 14 weeks of pregnancy, feet dist.
3.3	12	LB	Complex cardiac defect, died after 9 hrs of life.
3.3	13	LB	Metaphyseal dysplasia, Mckusick type, recurrence
3.5	12	LB	Arthrogyrosis, renal anomaly & Cholestasis Syndrome (ARC), recurrence
3.7	11	LB	Lethal Multiple Pterygium Syndrome
4.0	11	LB	Cleft lip/palate, isolated
4.9	11	LB	Robinow Syndrome?
6.0	13	LB	Achondrogenesis type II
6.3	13	LB	Ohdo-like Syndrome. normal intelligence. recurrence
7.5	11	TOP	Lack of lombo-sacra column bone structure, recurrence
8.0	11	Mis	AP at 14 weeks inconclusive

Legend:

NT – nuchal translucence

GA – Age of gestation

LB– Live born

SB– Stillborn

Mis – Miscarriage

AP – anatomic pathological examination

TOP –termination of pregnancy

**Table 6** - Congenital defects with normal translucence and normal karyotype in the cases with adequate NT measurement

NT mm	GA	Outcome	Diagnosis
1.1	12	NV	Isolated íris coloboma
1.2	12	NV	Hydrocephaly – autosomal recessive
1.3	12	NV	Agenesis of corpus calosum,
1.3	12	NM	Anencephaly
1.3	13	NV	Congenital Cytomegalovirus, microcephaly
1.4	12	IVG	Acrania
1.4	13	NV	Congenital myotonic dystrophy
1.,9	13	Mis	Abdominal cysts, amniotic fluid absence
2.0	12	NV	Hepatic steatosis, metabolic disease
2.0	13	NV	Fetal Valproate Syndrome

Legend:

NT – nuchal translucence

GA – Age of gestation

LB– Live born

SB– Stillborn

Mis – Miscarriage

AP – anatomic pathological examination

TOP –termination of pregnancy

**Table 7** - Congenital defects with normal karyotype in the cases with inadequate NT measurement

NT mm	AP NT	Outcome	Diagnostic
0.6	14	LB	Gastroshisis
1	11	LB	Polycystic renal disease (autosomal dominant)
1	12	LB	Vitamin D resistant rickets
1	12	LB	Encephalocele frontal
1	13	LB	Treacher-Collins Syndrome
1.2	12	LB	Multiple malformations
1.2	12	Abo	Hydrops / Parvovirus B19
1.4	10	LB	Gastroschisis
1.5	12	LB	Congenital intestinal Volvo
1.9	12	SB	Multiple malformations
2.1	11	LB	Hydrocephaly, Agenesis of corpus calosum
13	12	SB	Hydroletalus Syndrome - recurrence
edema	14	LB	Robin sequence, cardiac defect
hygroma	16	SB	Lethal Multiple Pterygium Syndrome

Legend:

NT – nuchal translucence

GA – Gestational age

LB– Live born

SB– Stillborn

AP – anatomic pathological examination

**Table 8** – Effectiveness of the NT measurement for the detection of congenital anomalies

	Sensitivity (%)	specificity (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>NT adequately measured</b>				
All congenital Anomalies	57.9	92.9	45.8	7.0
Down's syndrome	85.7	84.3	12.5	0.4
All chromosomal anomalies	57.9	84.7	16.7	2.6
Syndromes & congenital defects	58.3	86.4	58.3	4.4
<b>NT inadequately measured</b>				
All congenital anomalies	26.3	21.5	17.9	14.3
Down's syndrome <sup>a</sup>	-	-	-	-
All chromosomal anomalies	40	21.5	7.1	3.1
Syndromes & congenital defects	21.4	77.7	10.7	11.2

**Legend:**

PPV – Positive predictive value

PNV – Negative predictive value

<sup>a</sup>- impossible to estimate because only one case of Down's syndrome was available.

**6.2. Artigo 2:****A MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL NA INVESTIGAÇÃO PRÉ-NATAL DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO.**

**Título curto:** Translucência nucal e erros inatos do metabolismo

**Autores:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino (1,4)

Maira Graeff Burin (1)

José Antônio Magalhães (2)

Ricardo Palma Dias (2)

Rafaela Hermann (1)

Nina Rodrigues Stein (1)

Rejane Gus (1)

Ricardo Flores Pires (1)

Ida Vanessa Schwartz (1,3)

Roberto Giugliani (1,3)

Lavinia Schuler Faccini (1,3,4)

(1) Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(2) Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(3) Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(4) Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Correspondência:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino  
Serviço de Genética Médica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
Porto Alegre / RS  
CEP 90035-903  
Brazil  
msanseverino@hcpa.ufrgs.br

**RESUMO:**

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi procurar identificar uma possível relação entre a presença de um Erro Inato do Metabolismo (EIM) no feto e um aumento na medida da translucência nucal (TN).

**Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura referente à medida da TN em pacientes com EIM. Foram analisadas as gestações em risco para EIM atendidos em um serviço de aconselhamento genético para diagnóstico pré-natal do sul do Brasil, nas quais havia sido realizada a medida da TN.

**Resultados:** foram localizados relatos e séries de casos mostrando TN aumentada em dez diferentes EIM: deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa, doença de Niemann-Pick tipo A, Gangliosidose GM1, Glicogenose tipo IV, Hiperplasia Adrenal Congênita, Hipofosfatase, Mucopolissacaridose (MPS) VII, Raquitismo resistente à vitamina D, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) e Síndrome de Zellweger. Em 60 pacientes atendidas por história familiar de EIM, quarenta e seis eram gestantes e 19 destas haviam realizado ultra-som com medida da TN. Houve um caso de aumento da TN acima do percentil 95 que resultou no nascimento de uma menina afetada por MPS I, e uma gestação com medida normal da TN resultou no nascimento de uma menina afetada por Raquitismo Resistente à Vitamina D. Nos outros 17 casos, a medida da TN foi normal e não houve evidência de um EIM.

**Conclusão:** Os dados a respeito da relação entre medida da TN e EIM disponíveis ainda são limitados, sendo necessários estudos envolvendo um número maior de gestantes. A medida da TN não substitui os exames específicos para diagnóstico pré-natal de certeza nas gestações com risco para um EIM. Quando se identifica uma TN aumentada com cariótipo normal em um exame de rotina, a investigação de EIM deve ser considerada nos casos com história familiar sugestiva ou naqueles que evoluem com achados ultrasonográficos compatíveis com uma doença metabólica, como organomegalias ou hidropisia fetal.

**Palavras chave:** translucência nucal, erros inatos do metabolismo, diagnóstico pré-natal.

## INTRODUÇÃO

A translucência nucal (TN) consiste de uma lâmina de líquido na região cervical posterior do feto que pode ser medida através de uma ultra-sonografia entre 11-14 semanas de idade gestacional (Nicolaidis, 2004; Nicolaidis *et al.*, 1992). Diversos trabalhos envolvendo um grande número de gestações têm comprovado o bom desempenho da medida da TN como exame de triagem para a detecção de Síndrome de Down e outras cromossomopatias em diferentes populações, incluindo a brasileira (Brizot *et al.*, 2001; Nicolaidis, 2004; Nicolaidis *et al.*, 1992; Souka *et al.*, 2004).

Além das anomalias cromossômicas, o aumento da TN em fetos com cariótipo normal tem sido associado a malformações fetais e diversas síndromes genéticas (Bilardo *et al.*, 1998; Brady *et al.*, 1998; Cha'ban *et al.*, 1996; Hiippala *et al.*, 2001; Hyett, 2002; Maymon and Herman, 2004; Pajkrt *et al.*, 1999; Souka *et al.*, 2001; Souka *et al.*, 1998; Van Vugt *et al.*, 1998), sendo sua identificação um motivo de grande preocupação para o médico e para a família (Bilardo, 2001; Soubieux, 2005; Ville, 2001).

Alguns Erros Inatos do Metabolismo (EIM) também já foram descritos em pacientes com TN aumentada, como por exemplo, a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (Hyett *et al.*, 1995), a gangliosidose GM1 (Bilardo *et al.*, 1998), a mucopolissacaridose tipo VII (MPS VII) (den Hollander *et al.*, 2000) e a doença de Zellweger (de Graaf *et al.*, 1999). Além disso, um aumento da TN pode ser a manifestação precoce de hidropisia fetal, e alguns mecanismos fisiopatológicos são comuns às duas situações. Assim, os mesmos EIM que estão associados a hidropisia fetal não imune (HFNI) (Burin *et al.*, 2004; Jauniaux, 1997) poderiam potencialmente se manifestar no primeiro trimestre com TN aumentada.

O Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) está localizado no Sul do Brasil. É um centro de referência nacional para o diagnóstico de EIM, e conta também com atendimento clínico na área de aconselhamento genético, incluindo um ambulatório específico pra casos que envolvam diagnóstico pré-natal (DPN).

O objetivo deste trabalho foi pesquisar na literatura os EIM já descritos em associação a um aumento na TN e revisar casos de diagnóstico pré-natal de EIM com medida da TN atendidos em nosso serviço. Nossa hipótese é de que a translucência nucal aumentada pode ser a manifestação pré-natal inicial de uma doença metabólica do feto.

## **MATERIAL E METODOS**

### **1. Revisão de literatura.**

Foi realizada uma pesquisa na MEDLINE / PubMed para busca de artigos que associassem a medida da TN com o diagnóstico de EIM, incluindo relatos e séries de casos, no período de 1992 a dezembro de 2004. Foram localizados 14 artigos que preencheram os critérios, incluindo mais de um relato do mesmo EIM. Nas séries de casos de TN aumentada com cariótipo normal foram selecionados aqueles em que houve diagnóstico de um EIM. Foram revisados também artigos a respeito de hidropisia fetal e EIM, sendo selecionados dois que relatavam TN aumentada como manifestação inicial de hidropisia fetal.

### **2. Casos avaliados no Serviço de Genética Médica (SGM):**

Foi realizado um levantamento dos casos avaliados no ambulatório de aconselhamento genético para diagnóstico pré-natal do SGM por história familiar de EIM desde 1994.

A TN foi medida em mais de um local, de acordo com técnica proposta pela Fundação de Medicina Fetal (FMF) de Londres ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com) – 2005).

Este trabalho é parte de um estudo maior de investigação da medida da TN e diagnóstico pré-natal de diversas alterações congênitas, aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa do HCPA e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa. Todas as pacientes submetidas a procedimentos invasivos assinaram um termo de consentimento informado.

## RESULTADOS

### 1. Revisão de literatura:

Foram localizados relatos e séries de casos mostrando TN aumentada em dez diferentes EIM, resumidos na Tabela 1.

Foram localizados Relatos de caso de associação de TN aumentada com os seguintes EIM: deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa, Hiperplasia Adrenal Congênita, Hipofosfatase, Mucopolissacaridose (MPS) VII, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) e Síndrome de Zellweger.

Nas séries de casos de TN aumentada com cariótipo normal foram selecionados aqueles em que houve diagnóstico de um EIM dos seguintes EIM: Gangliosidose GM1, Raquitismo resistente à vitamina D, e também Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO).

A associação de TN aumentada com doença de Niemann-Pick tipo A foi descrita em um estudo de investigação de um protocolo para identificar casos de EIM em hidropisia fetal não imune desenvolvido em nosso grupo. A TN aumentada foi descrita como manifestação inicial em um caso Glicogenose tipo IV.

Não foi localizado nenhum estudo sistemático de investigação de TN e EIM.

**Tabela 1.** Erros Inatos do Metabolismo já descritos em associação a translucência nugal aumentada no primeiro trimestre de gestação.

<b>Erro Inato do Metabolismo</b>	<b>Referência</b>
Deficiência de desidrogenase de acil CoA de cadeia longa	Tercanli <i>et al.</i> , 2000
Doença de Niemann-Pick tipo A	Burin <i>et al.</i> , 2004
Gangliosidose GM1	Bilardo <i>et al.</i> , 1998
Glicogenose tipo IV	Cox <i>et al.</i> , 1999
Hiperplasia Adrenal congênita	Flores Anton <i>et al.</i> , 2003; Fincham <i>et al.</i> , 2002; Masturzo <i>et al.</i> , 2001
Hipofosfatasia	Souka <i>et al.</i> , 2002
Mucopolissacaridose tipo VII	den Hollander <i>et al.</i> , 2000; Geipel <i>et al.</i> , 2002
Raquitismo resistente à vitamina D	Brady <i>et al.</i> , 1998
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Hyett <i>et al.</i> , 1995; Maymon <i>et al.</i> , 1999; Goldenberg <i>et al.</i> , 2004
Síndrome de Zellweger	de Graaf <i>et al.</i> , 1999; Johnson <i>et al.</i> , 2001; Strenge <i>et al.</i> , 2004

## 2. Casos avaliados no ambulatório de Diagnóstico Pré-Natal do Serviço de Genética Médica

De janeiro de 1994 a novembro de 2004 foram avaliadas no ambulatório de Aconselhamento Genético para DPN sessenta mulheres com história familiar positiva de EIM. Destas, quarenta e seis eram gestantes e dezenove haviam realizado uma ultrasonografia com medida da TN de acordo com a técnica padronizada pela FMF (Souka *et al.*, 2004). Estes casos estão resumidos na tabela 2.

Para todas as gestantes foram oferecidos os exames específicos, quando disponíveis, para aquele EIM em risco (dosagem de metabólitos, ensaio enzimático e análise molecular em vilosidades coriônicas ou em líquido amniótico).

Das dezenove gestações estudadas, em apenas uma foi observado um aumento da TN (acima do percentil 95 para idade gestacional). Esta gestação resultou no nascimento de uma menina afetada por MPS I. Um caso de Raquitismo Resistente à Vitamina D resultou de uma gestação com medida da TN normal.

Nas outras dezessete gestações, a medida da TN estava normal e não houve evidência de EIM.

**Tabela 2** – Gestações em risco para Erros Inatos do Metabolismo avaliadas no ambulatório de Diagnóstico Pré-Natal do Serviço de Genética Médica (n = 19 casos)

EIM em risco	TN (mm)	IG (semanas)	biopsia vilo/ amniocentese	resultado da gestação
<i>Autossômicos dominantes</i>				
Porfiria aguda intermitente	1,7	12	não	NV normal
Porfiria cutânea tarda	1,5	12	não	NV normal
<b>Raquitismo resistente à vitamina D<sup>a</sup></b>				
	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>não</b>	<b>NV afetado</b>
<i>Autossômicos recessivos</i>				
Acidemia metilmalônica	1,1	11	sim	NV normal
	1,3	13	sim	NV normal
Deficiência de GABA	1,1	14	não	NV normal
Doença de Gaucher	1,7	12	sim	NV normal
Gangliosidose GM1	1,7	12	sim	NV normal
	1,7	13	sim	NV normal
	2,0	12	sim	NV normal
	2,8	14	sim	NV normal
Leucodistrofia metacromática	1,8	11	não	NV normal
<b>Mucopolissacaridose I (MPS I)</b>	<b>2,7<sup>c</sup></b>	<b>11</b>	<b>não</b>	<b>NV afetado</b>
	1,6	11	sim	NV normal
	1,7	12	sim	Abo normal <sup>d</sup>
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	1,2	12	não	NV normal
<i>Ligados ao X</i>				
Adrenoleucodistrofia	0,9	12	não	NV normal
	1,7	12	não	NV normal
Mucopolissacaridose II (MPS II)	1,7	13	sim	NV normal

**Legenda:** Abo – aborto espontâneo

NV – nativo

<sup>a</sup> – não se pode excluir um padrão de herança dominante ligado ao X

<sup>b</sup> – dosagem de beta-galactosidase em vilo normal

<sup>c</sup> – translucência nucal acima do percentil 95 para a idade gestacional

<sup>d</sup> – dosagem de alfa-hiduronidase em vilo normal, excluindo MPSI

## DISCUSSÃO:

Os EIM são doenças gênicas secundárias a um defeito em alguma rota metabólica que leva ao acúmulo de um substrato ou falta de um produto, com conseqüências clínicas variadas. A maioria dos EIM apresenta um padrão de herança autossômico recessivo e com uma possibilidade de recorrência de 25% em futuras gestações; existem alguns EIM ligados ao X (Exemplo: MPS II) e outros dominantes (Exemplo: Porfirias). O diagnóstico pré-natal para muitos EIM pode ser realizado através da dosagem enzimática em vilosidade coriônicas ou amniócitos cultivados, dosagem de metabólitos no líquido amniótico, e / ou através da pesquisa da mutação gênica presente naquela família, quando já identificada. Para gestações em risco para um EIM para o qual exista diagnóstico pré-natal está indicada a realização de procedimentos invasivos que permitem a análise de material fetal. Nestes casos, a medida da TN pode reforçar a necessidade da realização dos exames específicos necessários para o diagnóstico de certeza. Em casais que optam por não realizar um procedimento invasivo, por outro lado, uma medida normal em casos de EIM já relacionados a aumento da TN poderia fornecer uma relativa tranqüilidade.

Os diversos EIM que já foram relacionados a um aumento da translucência nucal foram listados na tabela 1. Alguns destes relatos parecem ser consistentes do ponto de vista de relação biológica: há diversos relatos de casos de TN aumentada para um mesmo EIM, assim como também descrição em uma mesma família de TN aumentada em afetados e TN normal em não afetados, como por exemplo, na síndrome de Smith-Lemli-Opitz e na Síndrome de Zellweger. Entretanto, não se pode excluir que algumas das associações entre EIM e TN aumentada sejam devidas ao acaso, já que a definição de anormalidade da medida é baseada em desvios da média em uma distribuição normal, e as doenças metabólicas são individualmente raras dispondo-se somente de relatos de caso (Hyett, 2002; Maymon and Herman, 2004; Nicolaidis, 2004; Souka *et al.*, 1998). Estudos prospectivos de seguimento populacional do resultado de gestações com TN normal e alterada quanto à presença de um EIM no recém-nascido poderão elucidar melhor esta questão.

No presente estudo, foram avaliadas em nosso serviço 19 gestações com risco de EIM que haviam realizado a medida da TN, e para todos os casos em que havia disponibilidade foi oferecida investigação pré-natal confirmatória. Foram identificados

dois afetados, sendo um caso de raquitismo resistente à vitamina D e um caso de MPS I, com TN acima do percentil 95 e abaixo do percentil 99.

O raquitismo resistente à vitamina D já foi descrito em associação a aumento da TN uma única vez (Brady *et al.*, 1998). Em nosso caso, o pai já era paciente de nosso serviço, e a gestação foi acompanhada através de ultra-sonografias, incluindo a medida da TN e a ultra-sonografia para avaliação de morfologia fetal com 24 semanas que foram normais. Ao nascimento, a criança não apresentava alterações morfológicas aparentes, e o diagnóstico de raquitismo foi confirmado aos seis meses de vida.

As mucopolissacaridoses (MPS) pertencem ao grupo das doenças lisossômicas de depósito (DLD). Um aumento da TN já foi relatado em fetos com MPS VII (den Hollander *et al.*, 2000; Geipel *et al.*, 2002). No nosso estudo foram avaliados quatro casos de gestações em risco para MPS, sendo três para MPS I e uma para MPS II. Em um caso de risco para MPS I, a medida da TN estava acima do percentil 95 (2,7 mm com 11 semanas de gestação), mas o casal optou por não realizar procedimento invasivo, e a gestação resultou em uma menina afetada. Nos outros três casos, a medida da TN foi normal e a atividade enzimática em vilosidades também foi normal; destas, duas gestações resultaram em nativos normais e uma evoluiu para abortamento após a biópsia de vilosidades coriônicas.

Um aspecto importante a considerar é a sensibilidade da medida da TN mesmo para aqueles EIM em que há boas evidências de associação entre aumento da TN e a presença da doença no feto. Por exemplo, em uma revisão das manifestações ante-natais na síndrome de SLO, foi observada a presença de edema nucal na ultra-sonografia entre 10-13 semanas apenas em 8 de 30 afetados, sendo que a TN foi medida em todos os casos (Goldenberg *et al.*, 2004).

Também é muito importante a qualidade da medida da TN para avaliação da sensibilidade do exame (Monni *et al.*, 1997; Nicolaidis, 2004; Snijders *et al.*, 2002). No caso em que foi diagnosticado Raquitismo resistente à vitamina D em nossa amostra não foi possível confirmar se a medida foi adequada uma vez que a paciente não recebeu a foto da TN.

Com a utilização rotineira da medida da TN na avaliação pré-natal de primeiro trimestre, algumas questões têm sido levantadas. A presença de translucência nucal aumentada em fetos com cariótipo normal é motivo de grande preocupação tanto para os profissionais envolvidos quanto para a gestante pela incerteza do prognóstico (Maymon *et al.*, 2004; Ville, 2001). Nestes casos, a investigação adicional inclui uma

avaliação morfológica detalhada através de ultra-sonografia, ecocardiografia fetal, investigação de infecções e, é sugerido que se investigue também algumas doenças genéticas mais freqüentemente descritas em associação a um aumento da TN como, por exemplo, a atrofia muscular espinal (Souka *et al.*, 2004; Souka *et al.*, 2001).

Entre os mecanismos fisiopatológicos sugeridos para explicar o aumento da translucência nugal em diferentes anomalias fetais se incluem: disfunção cardíaca, congestão venosa da cabeça e pescoço, composição alterada da matriz extra-celular, falha na drenagem linfática, anemia e hipoproteinemia fetal (Souka *et al.*, 2004; Souka *et al.*, 2001; Souka *et al.*, 1998). Embora o mecanismo que leva a hidropisia fetal nos casos de EIM não seja claro, parece estar relacionado à alteração do retorno venoso pela hepatoesplenomegalia, falência cardíaca, anemia ou hipoproteinemia, particularmente para as DLD (Groener *et al.*, 1999). Assim, os mecanismos comuns às duas situações permitem supor que casos mais graves de EIM possam se manifestar ainda no final do primeiro trimestre com aumento da TN. Em diversas séries de casos de TN aumentada e cariótipo normal são descritos fetos que evoluem para hidropisia cuja etiologia permanece não esclarecida, assim como casos de óbito fetal e neonatal sem causa aparente (Adekunle *et al.*, 1999; Souka *et al.*, 2001; Van Vugt *et al.*, 1998). Portanto, deveria se considerar a possibilidade de um EIM subjacente nestes casos, e indicar avaliação genética clínica para orientação de uma investigação dirigida para doenças metabólicas (Burin *et al.*, 2004).

Em algumas séries, são relatados pacientes que tiveram TN aumentada e que evoluem no período pós-natal com retardo neuropsicomotor (RNPM) sem diagnóstico etiológico definido (Adekunle *et al.*, 1999; Brady *et al.*, 1998; Hiippala *et al.*, 2001; Maymon *et al.*, 2000; Senat *et al.*, 2002). Nestes casos, também se torna importante uma avaliação clínica e laboratorial para descartar um EIM.

Na nossa opinião, a investigação pré-natal dirigida para doenças metabólicas nos casos de TN aumentada está indicada em situações específicas, como por exemplo, em famílias com história de afetado prévio para determinado EIM ou grupos étnicos em risco para EIM específicos. Por outro lado, se nas ultra-sonografias seguintes houver a presença de outros sinais clínicos sugestivos de um EIM, como ascite, organomegalias ou hidropisia bem estabelecida está indicada a aplicação do protocolo dirigido para a investigação de doenças metabólicas (Burin *et al.*, 2004). É importante salientar que a presença de malformações congênitas na ultra-sonografia pré-natal e / ou de dismorfias na avaliação do recém-nascido não deve excluir a possibilidade de um EIM, já que um

número crescente de doenças metabólicas tem sido associado a alterações morfológicas congênitas, como por exemplo, a síndrome de SLO e a síndrome de Zellweger (Burton, 1998).

Em resumo, a medida da TN não substitui os procedimentos indicados para o diagnóstico pré-natal de certeza nas famílias em risco para uma doença metabólica específica. Por outro lado, nos casos de TN aumentada com cariótipo normal, a investigação pré-natal dirigida para EIM está indicada quando houver história familiar sugestiva ou achados ultra-sonográficos compatíveis, como por exemplo, hidropisia. Nos demais casos em que foi identificada uma TN aumentada, sem causa aparente, está indicada a avaliação e acompanhamento do recém-nascido, investigando EIM quando houver uma suspeita clínica.

Agradecimentos: Dra. Cristina Netto e Dr. Carlos Alexandre Netto pelas importantes sugestões neste manuscrito.

Financiamento: CNPq; FAPERGS; FIPE-HCPA.

### Referências bibliográficas:

Adekunle O, Gopee A, el-Sayed M and Thilaganathan B. 1999. Increased First Trimester Nuchal Translucency: Pregnancy and Infant Outcomes after Routine Screening for Down's Syndrome in an Unselected Antenatal Population. *Br J Radiol* 72: 457-60.

Bilardo CM. 2001. Increased Nuchal Translucency and Normal Karyotype: Coping with Uncertainty. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17: 99-101.

Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW and Bleker OP. 1998. Outcome of Fetuses with Enlarged Nuchal Translucency and Normal Karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11: 401-6.

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA and Nicolaides KH. 1998. Outcome of Chromosomally Normal Livebirths with Increased Fetal Nuchal Translucency at 10-14 Weeks' Gestation. *J Med Genet* 35: 222-4.

Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E and Zugaib M. 2001. First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities by Fetal Nuchal Translucency in a Brazilian Population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18: 652-5.

Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MT, Fritsh A, Magalhaes JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC and Giugliani R. 2004. Investigation of Lysosomal Storage Diseases in Nonimmune Hydrops Fetalis. *Prenat Diagn* 24: 653-7.

Burton BK. 1998. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. *Pediatrics* 102: E69.

Cha'ban FK, Van Splunder P, Los FJ and Wladimiroff JW. 1996. Fetal Outcome in Nuchal Translucency with Emphasis on Normal Fetal Karyotype. *Prenat Diagn* 16: 537-41.

Cox PM and Brueton LA. 1999. Early Onset Fetal Hydrops and Muscle Degeneration in Sibling Due to a Novel Variant of Type Iv Glycogenosis. *Am J Med Genet* 86: 187-193.

de Graaf IM, Pajkrt E, Keessen M, Leschot NJ and Bilardo CM. 1999. Enlarged Nuchal Translucency and Low Serum Protein Concentrations as Possible Markers for Zellweger Syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 268-70.

den Hollander NS, Kleijer WJ, Schoonderwaldt EM, Los FJ, Wladimiroff JW and Niermeijer MF. 2000. In-Utero Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Type Vii in a Fetus with an Enlarged Nuchal Translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 87-90.

Fincham J, Pandya PP, Yuksel B, Loong YM and Shah J. 2002. Increased First-Trimester Nuchal Translucency as a Prenatal Manifestation of Salt-Wasting Congenital Adrenal Hyperplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20: 392-4.

Flores Anton B, Bonet Serra B, Adiego Burgos B, Martinez Orgado J, Martin Ancel A and Perez-Lescure Picarzo J. 2003. [Congenital Adrenal Hyperplasia: An Association with Increased Fetal Nuchal Translucency]. *An Pediatr (Barc)* 58: 52-4.

Geipel A, Berg C, Germer U, Krapp M, Kohl M and Gembruch U. 2002. Mucopolysaccharidosis VII (Sly Disease) as a Cause of Increased Nuchal Translucency and Non-Immune Fetal Hydrops: Study of a Family and Technical Approach to Prenatal Diagnosis in Early and Late Pregnancy. *Prenat Diagn* 22: 493-5.

Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, Benachi A, Dumez Y, Munnich A and Cormier-Daire V. 2004. Antenatal Manifestations of Smith-Lemli-Opitz (Rsh) Syndrome: A Retrospective Survey of 30 Cases. *Am J Med Genet* 124A: 423-6.

Groener JE, de Graaf FL, Poorthuis BJ and Kanhai HH. 1999. Prenatal Diagnosis of Lysosomal Storage Diseases Using Fetal Blood. *Prenat Diagn* 19: 930-3.

Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R and Hiilesmaa V. 2001. Fetal Nuchal Translucency and Normal Chromosomes: A Long-Term Follow-up Study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18: 18-22.

Hyett JA. 2002. Increased Nuchal Translucency in Fetuses with a Normal Karyotype. *Prenat Diagn* 22: 864-8.

Hyett JA, Clayton PT, Moscoso G and Nicolaides KH. 1995. Increased First Trimester Nuchal Translucency as a Prenatal Manifestation of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Am J Med Genet* 58: 374-6.

Jauniaux E. 1997. Diagnosis and Management of Early Non-Immune Hydrops Fetalis. *Prenat Diagn* 17: 1261-8.

Johnson JM, Babul-Hirji R and Chitayat D. 2001. First-Trimester Increased Nuchal Translucency and Fetal Hypokinesia Associated with Zellweger Syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17: 344-6.

Masturzo B, Hyett JA, Kalache KD, Rumsby G, Jauniaux E and Rodeck CH. 2001. Increased Nuchal Translucency as a Prenatal Manifestation of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Prenat Diagn* 21: 314-6.

Maymon R and Herman A. 2004. The Clinical Evaluation and Pregnancy Outcome of Euploid Fetuses with Increased Nuchal Translucency. *Clin Genet* 66: 426-36.

Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z and Herman A. 2000. Pregnancy Outcome and Infant Follow-up of Fetuses with Abnormally Increased First Trimester Nuchal Translucency. *Hum Reprod* 15: 2023-7.

Maymon R, Ogle RF and Chitty LS. 1999. Smith-Lemli-Opitz Syndrome Presenting with Persisting Nuchal Oedema and Non-Immune Hydrops. *Prenat Diagn* 19: 105-7.

Maymon R, Tercanli S, Dreazen E, Sartorius G, Holzgreve W and Herman A. 2004. Comparison of Pregnancy Outcome of Euploid Fetuses with Increased Nuchal

Translucency (Nt) Expressed in Nt Mom or Delta-Nt. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23: 477-81.

Monni G, Zoppi MA, Ibba RM and Floris M. 1997. Fetal Nuchal Translucency Test for Down's Syndrome. *Lancet* 350: 1631; author reply 1631-2.

Nicolaides KH. 2004. Nuchal Translucency and Other First-Trimester Sonographic Markers of Chromosomal Abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 191: 45-67.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C and Marks K. 1992. Fetal Nuchal Translucency: Ultrasound Screening for Chromosomal Defects in First Trimester of Pregnancy. *Bmj* 304: 867-9.

Pajkrt E, Mol BW, Bleker OP and Bilardo CM. 1999. Pregnancy Outcome and Nuchal Translucency Measurements in Fetuses with a Normal Karyotype. *Prenat Diagn* 19: 1104-8.

Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R and Ville Y. 2002. Pregnancy Outcome in Fetuses with Increased Nuchal Translucency and Normal Karyotype. *Prenat Diagn* 22: 345-9.

Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, Sabbagha RE, Filkins K, Silver RK, Hogge WA, Ginsberg NA, Beverly S, Morgan P, Blum K, Chilis P, Hill LM, Hecker J and Wapner RJ. 2002. First-Trimester Trisomy Screening: Nuchal Translucency Measurement Training and Quality Assurance to Correct and Unify Technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19: 353-9.

Soubieux MJ. 2005. [Psychological Impact of Antenatal Diagnosis of Increased Nuchal Translucency a Woman's Pregnancy Experience and Early Mother-Child Relationship]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 34: S103-9.

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V and Nicolaides KH. 2001. Outcome of Pregnancy in Chromosomally Normal Fetuses with Increased Nuchal Translucency in the First Trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18: 9-17.

Souka AP, Raymond FL, Mornet E, Geerts L and Nicolaides KH. 2002. Hypophosphatasia Associated with Increased Nuchal Translucency: A Report of Two Affected Pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20: 294-5.

Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W and Nicolaides KH. 1998. Defects and Syndromes in Chromosomally Normal Fetuses with Increased Nuchal Translucency Thickness at 10-14 Weeks of Gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11: 391-400.

Streng S, Froster UG, Wanders RJ, Gartner J, Maier EM, Muntau AC and Faber R. 2004. First-Trimester Increased Nuchal Translucency as a Prenatal Sign of Zellweger Syndrome. *Prenat Diagn* 24: 151-3.

Tercanli S, Uyanik G, Hosli I, Cagdas A and Holzgreve W. 2000. Increased Nuchal Translucency in a Case of Long-Chain 3-Hydroxyacyl-Coenzyme a Dehydrogenase Deficiency. *Fetal Diagn Ther* 15: 322-5.

Van Vugt JM, Tinnemans BW and Van Zalen-Sprock RM. 1998. Outcome and Early Childhood Follow-up of Chromosomally Normal Fetuses with Increased Nuchal Translucency at 10-14 Weeks' Gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11: 407-9.

Ville Y. 2001. Nuchal Translucency in the First Trimester of Pregnancy: Ten Years on and Still a Pain in the Neck? *Ultrasound Obstet Gynecol* 18: 5-8.

**6.2.1. Artigo 2 em inglês:****NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT FOR PRENATAL DIAGNOSIS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM.****Short title:** Nuchal translucency and inborn errors of metabolism**Authors:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino (1,3,5)

Maira Graeff Burin (1,3)

José Antônio Magalhães (2,3)

Ricardo Palma Dias (2,3)

Rafaela Hermann (1)

Nina Rodrigues Stein (1)

Rejane Gus (1,3)

Ricardo Flores Pires (1)

Ida Vanessa Schwartz (1,4)

Roberto Giugliani (1,4)

Lavinia Schuler-Faccini (1,4,5)

(1) Medical Genetics Department of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(2) Gynecology and Obstetrics Department of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(3) Fetal Medicine Group of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(4) Genetics Department of Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(5) Program for Post-Graduation in Pediatrics of Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Corresponding author:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

Porto Alegre / RS

CEP 90035-903

Brazil

msanseverino@hcpa.ufrgs.br

**ABSTRACT:**

**Objective:** To identify a relationship between increased nuchal translucency (NT) measurement and an Inborn Errors of Metabolism (IEM) in the fetus.

**Methods:** Review of literature concerning NT measurement and IEM. We also analyzed pregnancies at risk for IEM from a genetic counseling service for prenatal diagnosis in southern Brazil in which had been performed a NT scan.

**Results:** We have located reports of increased NT in ten different IEM. Additionally, among forty-six pregnant women seen because of a family history of IEM, nineteen had performed a NT measurement. One case of increased NT resulted in birth of a girl affected by MPS I and one pregnancy with normal NT resulted in an affected girl with Vitamin D-resistant rickets. Of the remaining 17 cases, NT was normal and no sign of IEM was found.

**Conclusion:** Available data concerning the relationship between NT measurement and IEM are still limited, so studies with higher numbers of patients are required. NT does not replace the specific tests for prenatal diagnosis in pregnancies at risk for IEM. However, investigation of IEM must be considered in cases of increased NT with normal karyotype and suggestive family histories or with ultrasonographic findings compatible with metabolic diseases, such as hydrops.

**Key words:** nuchal translucency, inborn errors of metabolism, prenatal diagnosis.

## INTRODUCTION

Nuchal translucency (NT) consists of an ultrasound measurement of a fluid layer located on the posterior cervical region of the fetus between 11-14 weeks of gestational age (NICOLAIDES et al., 1992; NICOLAIDES 2004). Several research studies involving a large number of pregnancies have confirmed the excellent performance of NT measurement as a screening test for detecting Down's syndrome and other chromosomal anomalies in different populations, including Brazil (NICOLAIDES et al., 1992; BRIZOT et al., 2001; NICOLAIDES 2004; NICOLAIDES 2004).

In addition to chromosomal anomalies, the increased NT in fetuses with normal karyotype has been associated with fetal malformations and several genetic syndromes (CHA'BAN et al., 1996; BILARDO et al., 1998; BRADY et al., 1998; SOUKA et al., 1998; VAN VUGT et al., 1998; PAJKRT et al., 1999; HIIPPALA et al., 2001; SOUKA et al., 2001; HYETT 2002; MAYMON and HERMAN 2004), inspiring great concern both for the physician and the family (BILARDO 2001; VILLE 2001; SOUBIEUX 2005).

Some Inborn Errors of Metabolism (IEM) have already been described in patients with increased NT, as for example Smith-Lemli-Opitz syndrome (HYETT et al., 1995), GM1 Gangliosidosis (BILARDO et al., 1998), type VII Mucopolysaccharidosis (DEN HOLLANDER et al., 2000) and Zellweger disease (DE GRAAF et al., 1999). On the other hand, non-immune fetal hydrops (NIFH) is a known prenatal manifestation of IEM and increased NT can be an initial manifestation of early NIFH. So, IEM that are associated with NIFH (JAUNIAUX 1997; BURIN et al., 2004) could presumably manifest during the first trimester with increased NT.

The Medical Genetics Service of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre is located in southern Brazil. It is a national reference center for IEM diagnosis, offering clinical attention and genetic counseling, including an outpatient clinic specifically created for cases involving prenatal diagnosis (PND).

The aim of this work was to examine cases with prenatal diagnosis of IEM following NT measurement that were observed in our department and to review the literature for IEM that has previously described an association with increased NT. Our hypothesis was that an increased NT could be the first prenatal manifestation of a metabolic disease of the fetus.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **1. Review of literature.**

We searched on MEDLINE / PubMed for papers associating NT measurement with diagnosis of IEM, including reports and case series, from 1992 to December 2004. The number of papers that matched the query was fourteen, including more than one report of the same IEM. From the case series about increased NT and normal karyotype, we selected those where a diagnosis of IEM was made. We also review studies that had investigated IEM in fetal hydrops, and selected two that reported increased nuchal translucency as first manifestation of fetal hydrops.

### **2. Cases evaluated at the Medical Genetics Department:**

We studied all cases that have used our genetic counseling outpatient clinic for prenatal diagnosis of MGS due to a family history of IEM since 1994, where NT measurement had been performed.

NT was measured in more than one center according to the technique proposed by the London Fetal Medicine Foundation (FMF) ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com) - 2005).

This work is part of a study that investigates NT measurement and prenatal diagnosis for several genetic conditions. It was approved by the Ethical Committee of Research from Hospital de Clinicas and National Council of Ethics in Research. All patients submitted at invasive procedures completed informed consent forms.

## RESULTS

### 3. Review of literature:

We have located reports and case series showing increased NT in ten different types of IEM, summarized in [Table 1](#).

Case reports of increased nuchal translucency and IEM were found for Congenital Adrenal Hyperplasia, Hypophosphatasia, Long-chain Acyl CoA dehydrogenase deficiency, Mucopolysaccharidosis Type VII (MPS VII), Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLO) and Zellweger syndrome.

Among series of patients with increased nuchal translucency and normal karyotype we have identified diagnosis of the following IEM: GM1 Gangliosidosis, Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLO) and Vitamin D-resistant rickets.

Increased NT associated with Niemann-Pick disease type A was diagnosed by a protocol for investigation of IEM in fetal hydrops developed by our group. Glycogenesis type IV was described as a manifestation of early NIFH.

We could not find any systematic study investigating the relation between NT and the presence of an IEM in the fetus.

**Table 1.** Inborn Errors of Metabolism that have been previously described in association with increased nuchal translucency during the first trimester of pregnancy.

<b>Inborn Error of Metabolism</b>	<b>Reference</b>
Congenital Adrenal Hyperplasia	MASTURZO et al., 2001; FINCHAM et al., 2002; FLORES ANTON et al., 2003
Glycogenosis type IV	COX et al., 1999
GM1Gangliosidosis	BILARDO et al., 1998
Hypophosphatasia	SOUKA et al., 2002
Long-chain Acyl CoA dehydrogenase deficiency	TERCANLI et al., 2000
Niemann-Pick Disease Type A	BURIN et al., 2004
Smith-Lemli-Opitz Syndrome	HYETT et al., 1995; MAYMON et al., 1999; GOLDENBERG et al., 2004
Type VII Mucopolysaccharidosis	DEN HOLLANDER et al., 2000; GEIPEL et al., 2002
Vitamin D-resistant rickets	BRADY et al., 1998
Zellweger Syndrome	DE GRAAF et al., 1999; JOHNSON et al., 2001; STRENGE et al., 2004

#### **4. Cases evaluated at the Outpatient Clinic for Prenatal Diagnosis in the Medical Genetics Department**

From January 1994 to November 2004, sixty women with positive family histories for IEM were evaluated at the Genetic Counseling Outpatient Clinic for Prenatal Diagnosis. Among these, forty-six were pregnant and nineteen had undergone ultrasound scan with NT measurement. These cases are summarized in table 2.

Pregnant women were offered available tests for that specific IEM at risk (metabolite dosing, enzymatic assay and molecular analysis in chorionic villi or amniotic fluid).

Among nineteen pregnancies with NT measurement, there was one case with an increased NT (above the 95 percentile) that resulted in the birth of a girl with MPS I. Another pregnancy with normal NT measurement resulted in the birth of a girl affected by Vitamin D-resistant Rickets.

In the remaining 17 cases, NT measurement was normal and the presence of an IEM was excluded.

**Table 2** – Pregnancies at risk for Inborn Errors of Metabolism (IEM) evaluated at the outpatient clinic for Prenatal Diagnosis of the Medical Genetics Department (n = 19 cases)

IEM at risk	NT (mm)	GA (weeks)	biopsy villus/ amniocentesis	pregnancy follow-up
<i>Autosomal Dominant</i>				
Acute intermittent porphyria	1.7	12	no	normal LB
Porphyria cutanea tarda	1.5	12	no	normal LB
<b>Vitamin D-resistant rickets<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>no</b>	<b>affected IB</b>
<i>Autosomal Recessive</i>				
Methylmalonic acidemia	1.1	11	yes	normal LB
	1.3	13	yes	normal LB
GABA deficiency	1.1	14	no	normal LB
Gaucher Disease	1.7	12	yes	normal LB
GM1 Gangliosidosis	1.7	12	yes	normal LB
	1.7	13	yes	normal LB
	2,0	12	yes	normal LB
	2,8	14	yes	normal LB
Metachromatic leukodystrophy	1.8	11	no	normal LB
<b>Mucopolysaccharidosis I</b>	1.6	11	yes	normal LB
	1.7	12	yes	Abo <sup>d</sup>
	<b>2.7<sup>b</sup></b>	<b>11</b>	<b>no</b>	<b>affected IB</b>
Smith-Lemli-Opitz Syndrome	1.2	12	no	normal LB
<i>X-linked</i>				
Adrenoleukodystrophy	0.9	12	no	normal LB
	1,7	12	no	normal LB
Mucopolysaccharidosis II	1.7	13	yes	normal LB

*Legend:* Abo – spontaneous abortion

GA – gestational age

LB – live birth

<sup>a</sup> – a pattern of dominant X-linked inheritance cannot be excluded

<sup>b</sup> – nuchal translucency above the 95 percentile for gestational age

<sup>c</sup> – normal dosing of alpha-hiduronidase in villus, excluding MPS I

## DISCUSSION:

IEM are genic diseases secondary to a defect in a metabolic pathway leading to the accumulation of a substrate or lack of a certain product, with varied clinical consequences. The majority of IEM presents a pattern of recessive autosomal inheritance and a probability of recurrence in future pregnancies of 25%; some IEM are linked to the X chromosome (for example: MPS II) and others are dominant (for example: Porphyria). The prenatal diagnosis of many IEM can be performed through enzymatic analysis in chorionic villi or cultured amniocytes, detection of metabolites in the amniotic fluid, and/or searching for DNA mutation in a particular family when it had been already identified (. For pregnancies at risk for an IEM with an available prenatal diagnosis, invasive procedures that permit the analysis of fetal material are indicated. In such cases, the NT measurement could reinforce the need for performing specific tests that would be required for a certainty diagnosis. On the other hand, for couples that prefer not to perform a PND, a normal NT measurement in cases of IEM that have been previously associated with increased NT could provide relative tranquility.

IEM that have been related to increased nuchal translucency are listed in table 1. Some of these reports seem to be consistent from a pathophysiological point of view. There have been several reports of increased NT for the same IEM, as well as cases described within the same family involving increased NT in affected cases and normal NT in non-affected cases; for example, in Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Zellweger Syndrome. However, we cannot exclude that some associations between IEM and increased NT occur by chance. IEM are also rare as other genetic conditions, and the definition of measurement abnormality is based on deviations from the mean in a normal distribution (SOUKA et al., 1998; HYETT 2002; MAYMON and HERMAN 2004; NICOLAIDES 2004). Prospective population studies following the results from pregnancies both with normal and abnormal NT intending to detect the presence of IEM in the newborn could better clarify this issue.

In the present study, we assessed 19 pregnancies at risk for IEM that had performed a NT measurement (Table 2) and a prenatal investigation for diagnosis confirmation was offered to the couples whenever available. Two affected cases were identified, corresponding to one case of vitamin D-resistant rickets with a normal NT and one case of MPS I, with NT above the 95<sup>th</sup> percentile and below the 99<sup>th</sup> percentile.

We found one report of Vitamin D-resistant rickets in association with increased NT (BRADY et al., 1998). In our case, the father was already a patient from genetic service, and pregnancy was followed through ultrasound scans, including NT measurement and a scan for assessment of fetal morphology at 24 weeks, with normal results for both tests. The child did not present any morphological alterations at birth and the diagnosis of rickets was confirmed 6 months after birth.

The mucopolysaccharidoses (MPS) belong to the group of lysosomal storage diseases (LSD). Increased NT has been previously reported in fetuses with MPS VII (DEN HOLLANDER et al., 2000; GEIPEL et al., 2002). In our study we assessed four cases of pregnancies at risk for MPS – three for MPS I and one for MPS II. In one case at risk for MPS I, the NT measurement was above the 95 percentile (2.7 mm at 11 weeks of gestation), however the couple preferred not to perform an invasive procedure, and pregnancy resulted in an affected girl. In the other three cases, NT measurements were normal as was the enzymatic activity in villi; two of these pregnancies resulted in normal live births and one progressed to abortion following biopsy of chorionic villi.

One major aspect that should be taken into account is the sensitivity of the NT measurement for detection of IEM, even for those conditions that show good evidence of an association between increased NT and the presence of disease in the fetus. For example, in one review of antenatal manifestations of SLO syndrome, the presence of nuchal edema was observed in the ultrasound scan performed between 10-13 weeks in only 8 out of 30 affected cases, with NT being measured in all cases (GOLDENBERG et al., 2004).

It is also of hallmark importance the quality assurance of nuchal translucency measurement in order to evaluate the sensitivity of the exam (MONNI et al., 1997; SNIJDERS et al., 2002; NICOLAIDES 2004). In the case we have diagnosed vitamin D resistant rickets we could not confirm that NT translucency was accurate since the patient had not received the NT photo.

With the routine use of NT measurement for prenatal assessment during the first trimester, some questions have been raised. The presence of increased nuchal translucency in fetuses with normal karyotype causes great concern both for the involved professionals and for the pregnant woman due to the uncertainty of prognosis (VILLE 2001; MAYMON et al., 2004; SOUBIEUX 2005). In these cases, further investigation includes a detailed morphological evaluation through ultrasound scan, fetal echocardiography and investigation of infections. Some authors suggest

investigating for certain genetic diseases that are frequently described in association with increased NT, such as spinal muscular atrophy (SOUKA et al., 2001; NICOLAIDES 2004).

Among the pathophysiological mechanisms that have been suggested to explain the increased nuchal translucency in different fetal anomalies are: cardiac dysfunction, venous congestion of head and neck, altered composition of the extracellular matrix, failure in lymphatic drainage, anemia and hypoproteinemia in the fetus (SOUKA et al., 1998; VON KAISENBERG and HYETT 1999; SOUKA et al., 2001; NICOLAIDES 2004; L'HERMINE-COULOMB 2005). Though the mechanism leading to fetal hydrops in cases of IEM is not clear, it could be related to alterations in the venous return due to hepatosplenomegaly, cardiac failure, anemia or hypoproteinemia, particularly for LSD (GROENER et al., 1999). Thus, mechanisms that are common to both situations allow us to assume that more serious cases of IEM could manifest at the end of the first trimester with increased NT, as described for Glycogenesis IV (COX et al., 1999). Several case series with increased NT and normal karyotype describe fetuses that progress to hydrops with unclear etiology, as well as cases of fetal and neo-natal death for no apparent reason (VAN VUGT et al., 1998; ADEKUNLE et al., 1999; SOUKA et al., 2001). Therefore, the possibility of an underlying IEM in these cases should be considered, and clinical genetic investigation should be indicated in order to conduct an assessment targeted at metabolic diseases (BURIN et al., 2004).

Some series report of patients who had increased NT and progress in the post-natal period with neuropsychomotor retardation (RNPM) without a etiologic definition (BRADY et al., 1998; ADEKUNLE et al., 1999; MAYMON et al., 2000; HIIPPALA et al., 2001; SENAT et al., 2002). In these cases, clinical and laboratory investigation is also important in order to rule out an IEM.

Considering the available studies and our results, prenatal investigation focused on metabolic diseases in cases with increase NT is indicated for specific situations, such as families with a previous history of affected members for a determined IEM or ethnic groups at risk for specific IEM. On the other hand, if subsequent ultrasound scan shows suggestive signs of IEM, such as ascitis, visceromegaly or well-established hydrops, the application of a protocol oriented towards the investigation of metabolic diseases is warranted (BURIN et al., 2004). It is important to stress that the presence of congenital malformations on pre-natal ultrasound and / or dysmorphism when examining the newborn should not exclude the possibility of an IEM, since an increasing number of

metabolic diseases have been associated with congenital morphological changes, such as SLO syndrome and Zellweger syndrome (BURTON 1998).

In summary, NT measurement does not replace those procedures indicated for certainty prenatal diagnosis in families at risk for a specific metabolic disease. On the other hand, in cases with increased NT and normal karyotype, the prenatal investigation focused on IEM is warranted when there is a suggestive family history or compatible ultrasound findings, such as hydrops. In other cases where an increased NT is identified with no apparent cause, follow-up of the newborn is warranted, investigating IEM whenever there is a clinical suspicion.

Acknowledgements: Dr Cristina Netto and Dr. Carlos Alexandre Netto for important suggestions

Financial support: CNPq; FAPERGS; FIPE-HCPA.

### 3 Bibliographic references:

- ADEKUNLE, O., A. GOPEE, et al. (1999). "Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population." Br J Radiol **72**(857): 457-60.
- BILARDO, C. M. (2001). "Increased nuchal translucency and normal karyotype: coping with uncertainty." Ultrasound Obstet Gynecol **17**(2): 99-101.
- BILARDO, C. M., E. PAJKRT, et al. (1998). "Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype." Ultrasound Obstet Gynecol **11**(6): 401-6.
- BRADY, A. F., P. P. PANDYA, et al. (1998). "Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation." J Med Genet **35**(3): 222-4.
- BRIZOT, M. L., M. H. CARVALHO, et al. (2001). "First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(6): 652-5.
- BURIN, M. G., A. P. SCHOLZ, et al. (2004). "Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis." Prenat Diagn **24**(8): 653-7.
- BURTON, B. K. (1998). "Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis." Pediatrics **102**(6): E69.
- CHA'BAN, F. K., P. VAN SPLUNDER, et al. (1996). "Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype." Prenat Diagn **16**(6): 537-41.
- COX, P. M., L. A. BRUETON, et al. (1999). "Early-Onset Fetal Hydrops and Muscle Degeneration in Siblings Due to a Novel Variant of Type IV Glycogenosis." Am J Med Genet **86**: 187-193.
- DE GRAAF, I. M., E. PAJKRT, et al. (1999). "Enlarged nuchal translucency and low serum protein concentrations as possible markers for Zellweger syndrome." Ultrasound Obstet Gynecol **13**(4): 268-70.
- DEN HOLLANDER, N. S., W. J. KLEIJER, et al. (2000). "In-utero diagnosis of mucopolysaccharidosis type VII in a fetus with an enlarged nuchal translucency." Ultrasound Obstet Gynecol **16**(1): 87-90.
- FINCHAM, J., P. P. PANDYA, et al. (2002). "Increased first-trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of salt-wasting congenital adrenal hyperplasia." Ultrasound Obstet Gynecol **20**(4): 392-4.
- FLORES ANTON, B., B. BONET SERRA, et al. (2003). "[Congenital adrenal hyperplasia: an association with increased fetal nuchal translucency]." An Pediatr (Barc) **58**(1): 52-4.

- GEIPEL, A., C. BERG, et al. (2002). "Mucopolysaccharidosis VII (Sly disease) as a cause of increased nuchal translucency and non-immune fetal hydrops: study of a family and technical approach to prenatal diagnosis in early and late pregnancy." Prenat Diagn **22**(6): 493-5.
- GOLDENBERG, A., C. WOLF, et al. (2004). "Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases." Am J Med Genet **124A**(4): 423-6.
- GROENER, J. E., F. L. DE GRAAF, et al. (1999). "Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases using fetal blood." Prenat Diagn **19**(10): 930-3.
- HIIPPALA, A., M. ERONEN, et al. (2001). "Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(1): 18-22.
- HYETT, J. A. (2002). "Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype." Prenat Diagn **22**(10): 864-8.
- HYETT, J. A., P. T. CLAYTON, et al. (1995). "Increased first trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of Smith-Lemli-Opitz syndrome." Am J Med Genet **58**(4): 374-6.
- JAUNIAUX, E. (1997). "Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis." Prenat Diagn **17**(13): 1261-8.
- JOHNSON, J. M., R. BABUL-HIRJI, et al. (2001). "First-trimester increased nuchal translucency and fetal hypokinesia associated with Zellweger syndrome." Ultrasound Obstet Gynecol **17**(4): 344-6.
- L'HERMINE-COULOMB, A. (2005). "[Increased nuchal translucency pathophysiology]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) **34**(1 Suppl): S89-96.
- MASTURZO, B., J. A. HYETT, et al. (2001). "Increased nuchal translucency as a prenatal manifestation of congenital adrenal hyperplasia." Prenat Diagn **21**(4): 314-6.
- MAYMON, R. and A. HERMAN (2004). "The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency." Clin Genet **66**(5): 426-36.
- MAYMON, R., E. JAUNIAUX, et al. (2000). "Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency." Hum Reprod **15**(9): 2023-7.
- MAYMON, R., R. F. OGLE, et al. (1999). "Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting with persisting nuchal oedema and non-immune hydrops." Prenat Diagn **19**(2): 105-7.

- MAYMON, R., S. TERCANLI, et al. (2004). "Comparison of pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency (NT) expressed in NT MoM or delta-NT." Ultrasound Obstet Gynecol **23**(5): 477-81.
- MONNI, G., M. A. ZOPPI, et al. (1997). "Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome." Lancet **350**(9091): 1631; author reply 1631-2.
- NICOLAIDES, K. (2004). The 11-14 weeks scan. London, Fetal Medicine Fondation.
- NICOLAIDES, K. H. (2004). "Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities." Am J Obstet Gynecol **191**(1): 45-67.
- NICOLAIDES, K. H., G. AZAR, et al. (1992). "Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy." Bmj **304**(6831): 867-9.
- PAJKRT, E., B. W. MOL, et al. (1999). "Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype." Prenat Diagn **19**(12): 1104-8.
- SENAT, M. V., B. DE KEERSMAECKER, et al. (2002). "Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype." Prenat Diagn **22**(5): 345-9.
- SNIJDERS, R. J., E. A. THOM, et al. (2002). "First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique." Ultrasound Obstet Gynecol **19**(4): 353-9.
- SOUBIEUX, M. J. (2005). "[Psychological impact of antenatal diagnosis of increased nuchal translucency a woman's pregnancy experience and early mother-child relationship]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) **34**(1 Suppl): S103-9.
- SOUKA, A. P., E. KRAMPL, et al. (2001). "Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(1): 9-17.
- SOUKA, A. P., F. L. RAYMOND, et al. (2002). "Hypophosphatasia associated with increased nuchal translucency: a report of two affected pregnancies." Ultrasound Obstet Gynecol **20**(3): 294-5.
- SOUKA, A. P., R. J. SNIJDERS, et al. (1998). "Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation." Ultrasound Obstet Gynecol **11**(6): 391-400.
- STRENGE, S., U. G. FROSTER, et al. (2004). "First-trimester increased nuchal translucency as a prenatal sign of Zellweger syndrome." Prenat Diagn **24**(2): 151-3.

- TERCANLI, S., G. UYANIK, et al. (2000). "Increased nuchal translucency in a case of long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency." Fetal Diagn Ther **15**(6): 322-5 (abstract).
- VAN VUGT, J. M., B. W. TINNEMANS, et al. (1998). "Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation." Ultrasound Obstet Gynecol **11**(6): 407-9.
- VILLE, Y. (2001). "Nuchal translucency in the first trimester of pregnancy: ten years on and still a pain in the neck?" Ultrasound Obstet Gynecol **18**(1): 5-8.
- VON KAISENBERG, C. and J. HYETT (1999). Pathophysiology of increased nuchal translucency. The 11-14-week-scan - The diagnosis of fetal abnormalities. K. Nicolaides, N. Sebire and R. Snijders. New York: 95-114.

### **6.3. Artigo 3:**

#### **Translucência Nucal Aumentada na Síndrome ARC (Artrogripose, Disfunção Renal e Colestase).**

**Titulo curto:** Translucência Nucal Aumentada na Síndrome ARC

**Palavras-chave:** síndrome ARC, artrogripose, colestase, disfunção renal, diagnóstico pré-natal, translucência nucal, cariótipo normal.

**Autores:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino (1, 6)

Carolina Fischinger Moura de Souza (1)

Paul Gissen (2)

Anne Sordi (1)

Rejane Gus (1)

Ricardo Palma Dias (3)

Maria Mercedes Fonseca (3)

Jose Antônio Magalhães (3, 4)

Lavinia Schüler-Faccini (1, 5, 6)

- (1) Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- (2) Section of Medical and Molecular Genetics, University of Birmingham
- (3) Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- (4) Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- (5) Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- (6) Programa de Pós-graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Correspondência:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

Porto Alegre / RS

msanseverino@hcpa.ufrgs.br

**Resumo:**

A Síndrome ARC (artrogripose, disfunção renal e colestase) é uma doença autossômica recessiva rara (MIM 208085), cujas principais manifestações são artrogripose de origem neurológica, disfunção tubular renal e colestase intra-hepática com dosagem sérica de gama glutamiltransferase normal. Outras alterações clínicas já descritas são falência de crescimento, cútis laxa, ictiose, alterações plaquetárias, diabetes insípido e malformação de sistema nervoso central. O prognóstico é reservado com óbito nos primeiros meses de vida na maioria dos casos já relatados. A base molecular da Síndrome ARC foi elucidada em 2004 com descrição de mutações no gene VPS33B em associação a esta doença. Nós descrevemos um caso de síndrome ARC em um menino, o terceiro filho afetado de um casal não consangüíneo, que durante a gestação apresentou aumento da translucência nucal (TN) no primeiro trimestre, oligodrâmnio, diminuição de movimentação fetal e pé torto bilateral no segundo trimestre. Ao nascimento, o menino apresentava artrogripose de membros inferiores, pé calcâneo valgo bilateral, pele excessiva e redundante no dorso. Evoluiu com icterícia por colestase intra-hepática, acidose tubular renal e síndrome de Fanconi renal, com falência de crescimento pós-natal e óbito com dois meses de vida por sepsis. De acordo com a literatura, este é o primeiro relato da associação de síndrome ARC e TN aumentada.

**Introdução:**

A Síndrome ARC (artrogripose, disfunção renal e colestase) é uma doença autossômica recessiva rara (MIM 208085), cujas principais manifestações são artrogripose neurogênica, disfunção tubular renal e colestase intra-hepática. Até 1994, havia a suspeita de haver mais de uma condição genética associando artrogripose com defeitos renais e alteração hepática. No entanto, a revisão dos casos já publicados levou a conclusão de tratar-se de uma única condição, porém com expressão clínica variável. O acrônimo ARC foi sugerido em função dos principais achados clínicos desta doença (1).

A base molecular da Síndrome ARC foi elucidada em 2004 com a descrição de diferentes mutações no gene VPS33B em afetados de diferentes famílias. Este gene codifica uma proteína ubíqua envolvida no tráfego intracelular de proteínas e nos mecanismos de fusão das membranas nos rins, fígado, sistema nervoso e plaquetas, o que explica a expressão da doença em diversos órgãos e sistemas (2).

A medida da translucência nugal é um exame ultra-sonográfico com papel bem estabelecido na triagem de cromossomopatias no primeiro trimestre de gestação (3). Além das anomalias cromossômicas, uma série de defeitos congênitos e síndromes genéticas têm sido descritas em pacientes com translucência nugal aumentada e cariótipo normal (4, 5).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de ARC em uma família brasileira cuja primeira manifestação pré-natal foi de aumento na medida da translucência nugal. Este novo achado pode contribuir para aumentar o espectro de doenças genéticas relacionada à TN aumentada com cariótipo normal. Mais ainda pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico pré-natal de doenças severas e letais como a ARC com um teste ultra-sonográfico não invasivo.

**Relato de caso:**

Um casal não consanguíneo, de origem portuguesa e brasileira, foi encaminhado para aconselhamento genético no ambulatório de diagnóstico pré-natal do Serviço de Genética Médica do HCPA por ter tido dois filhos, um menino e uma menina, falecidos com 3 meses e 2 meses de vida respectivamente, ambos com história de icterícia, displasia de quadril, hipoplasia de ductos biliares (evidenciada por biopsia hepática no menino), havendo uma suspeita clínica de Síndrome de Alagille. Tratava-se de um casal não consanguíneo, com um filho de 5 anos normal. Apesar do risco de recorrência e da impossibilidade de confirmação diagnóstica da doença dos filhos, o casal optou por nova gestação.

Em 1999, um ano após, a paciente retornou gestante com 38 anos de idade. Na ultra-sonografia realizada com 12 semanas de idade gestacional o comprimento crânio-nádegas foi de 6,54 cm e a medida da translucência nucal foi de 3,5 mm (acima do percentil 99). Foi oferecido cariótipo fetal, mas o casal optou por não realizar procedimento invasivo. No ultra-som para avaliação da morfologia fetal, com 21 semanas, foram constatados pouca movimentação fetal, presença de intestino hiperecogênico, dilatação de cisterna magna e pé torto bilateral. A gestação foi complicada também por pielonefrite e oligodrâmnio a partir de 28 semanas.

Com 37 semanas de idade gestacional, foi indicada cesárea por oligodrâmnio grave. O recém-nascido pesou 2460 g, mediu 39 cm de comprimento e obteve um escore de Apgar de 7/9. O menino apresentava pele redundante (cútis laxa), artrogripose de membros inferiores, com luxação de quadril à direita e pé calcâneo valgo bilateral. Com dois dias de vida iniciou com icterícia colestática e acidose metabólica (posteriormente identificada como acidose tubular renal). O cariótipo GTG foi normal (46, XY). As dosagens de atividade das enzimas hepáticas foram normais, incluindo a

gama glutamiltransferase. As dosagens de bilirrubinas foram elevadas com aumento da bilirrubina direta (persistindo elevada até o óbito). O exame comum de urina mostrou glicosúria e proteinúria. A investigação de doenças metabólicas incluindo pesquisa de ácidos orgânicos na urina foi normal, exceto pela presença de aminoacidúria generalizada. A ultra-sonografia abdominal foi normal. A cintilografia hepática mostrou colestase intra-hepática grave. A tomografia computadorizada de crânio foi normal. Com base nos achados clínicos e laboratoriais foi estabelecido o diagnóstico de síndrome ARC. O menino evoluiu com falência de crescimento, apesar de dieta hipercalórica, episódios recorrentes de diarreia e sepsis, evoluindo ao óbito com 2 meses de vida, pesando 2100g. A família não aceitou a realização de necropsia.

A análise molecular posterior foi realizada na Universidade de Birmingham e uma mutação em homozigose sem sentido 1518C>T foi encontrada através do seqüenciamento direto de todos os exons e limites introns-exons do gene VPS33B. Esta mutação causa uma proteína truncada ou ausente impedindo a função da VPS33B. Esta mutação foi previamente relatada em heterozigose em um outro paciente de origem portuguesa, filho de pais residentes na América do Norte (2 e P.Gissen, dados não publicados). É interessante mencionar que um dos primeiros relatos na literatura de ARC foi em uma grande família portuguesa (7).

**Discussão:**

A síndrome ARC é uma doença rara que deve fazer parte do diagnóstico diferencial das doenças colestáticas do recém-nascido. Uma das primeiras famílias relatadas sugeria um padrão de herança ligado ao X uma vez que só havia meninos afetados e não havia consangüinidade (6). No entanto, diversos relatos posteriores de meninas afetadas e a presença de consangüinidade na maioria das famílias foram compatíveis com um padrão de herança autossômico recessivo (1, 7-9). Com a elucidação da base molecular da doença (2), acreditamos que será possível esclarecer definitivamente se há ou não heterogeneidade genética na síndrome ARC.

Os achados histológicos variáveis descritos em biópsia hepática de pacientes afetados levavam à hipótese de haver mais de uma doença com características clínicas similares. No entanto, a partir do relato de três casos adicionais e da reavaliação dos casos já descritos (1), os autores propuseram tratar-se de uma única doença com um espectro variável de anormalidades hepáticas secundárias à colestase e sugeriram o acrônimo ARC. Na família aqui relatada, a biópsia hepática realizada no segundo afetado mostrou hipoplasia de ductos biliares intra-hepáticos.

A disfunção tubular renal se manifesta inicialmente como acidose tubular renal evoluindo para uma Síndrome de Fanconi Renal descrita na maioria dos casos (10). O paciente aqui relatado apresentava acidose metabólica desde o segundo dia de vida, necessitando correção contínua com bicarbonato de sódio. Apresentou também proteinúria maciça e hipoalbuminemia, compatíveis com Síndrome de Fanconi Renal.

Além destes achados, já foram descritas alterações de pele como ictiose (11) e cútis laxa, diabete insípido nefrogênico e defeitos cerebrais (12). Nosso paciente apresentava pele redundante, especialmente no dorso.

Um dos aspectos clínicos relevante que contribuiu para estabelecer o diagnóstico de Síndrome ARC, salientado em vários relatos, foi o nível normal de gama glutamiltransferase na presença de colestase (10), que também estava presente em nosso paciente. Alterações plaquetárias e distúrbios hemorrágicos já foram descritos em diversos afetados (13); nosso paciente apresentou um episódio de diarreia sanguinolenta, sem outras evidências de plaquetopenia ou sangramento.

Entre os principais achados adicionais já descritos na Síndrome ARC se incluem a falência de crescimento e infecções recorrentes, presentes na maioria dos casos relatados. Nosso paciente evoluiu com ganho ponderal muito baixo apesar de receber uma dieta hipercalórica, e veio a falecer aos dois meses de vida com um quadro de septicemia e com peso inferior ao peso do nascimento.

Na síndrome ARC, a etiologia da artrogripose está relacionada à degeneração do corno anterior da medula descrita desde os primeiros relatos da doença (6). É interessante salientar que a medida aumentada da TN já foi relacionada a outras doenças que envolvem lesão do corno anterior da medula, como a atrofia muscular espinal (14), e a outras condições que envolvem artrogripose provavelmente relacionada a hipocinesia fetal (15). Assim, a diminuição da mobilidade fetal pode ser um dos mecanismos etiológicos que contribuem para o aumento da TN na síndrome ARC.

De acordo com a revisão da literatura, este é o primeiro relato de translucência nucal aumentada na presença da Síndrome ARC. A medida da TN poder ser uma alternativa para identificação precoce desta síndrome em pacientes em risco na prática clínica. A descoberta de uma mutação específica de descendentes portugueses em homozigose pode permitir o diagnóstico molecular mais rápido em pacientes desta origem étnica.

**Referências:**

1. Horslen SP, Quarrell OW, Tanner MS. Liver histology in the arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome: report of three new cases and review. *J Med Genet* 1994;31(1):62-4.
2. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, Forsheew T, Cooper WN, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet* 2004;36(4):400-4.
3. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):45-67.
4. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):9-17.
5. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet* 2004;66(5):426-36.
6. Nezelof C, Dupart MC, Jaubert F, Eliachar E. A lethal familial syndrome associating arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and a cholestatic and pigmentary liver disease. *J Pediatr* 1979;94(2):258-60.
7. Saraiva JM, Lemos C, Goncalves I, Carneiro F, Mota HC. Arthrogryposis multiplex congenita with renal and hepatic abnormalities in a female infant. *J Pediatr* 1990;117(5):761-3.
8. Di Rocco M, Reboa E, Barabino A, Larnaout A, Canepa M, Savioli C, et al. Arthrogryposis, cholestatic pigmentary liver disease and renal dysfunction: report of a second family. *Am J Med Genet* 1990;37(2):237-40.
9. Di Rocco M, Callea F, Pollice B, Faraci M, Campiani F, Borrone C. Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome: report of five patients from three Italian families. *Eur J Pediatr* 1995;154(10):835-9.
10. Eastham KM, McKiernan PJ, Milford DV, Ramani P, Wyllie J, van't Hoff W, et al. ARC syndrome: an expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child* 2001;85(5):415-20.
11. Franceschini P, Barberis L. Arthrogryposis, renal tubular dysfunction, cholestasis, ichthyosis syndrome (ARCI). *Eur J Pediatr* 1997;156(1):78.
12. Coleman RA, Van Hove JL, Morris CR, Rhoads JM, Summar ML. Cerebral defects and nephrogenic diabetes insipidus with the ARC syndrome: additional findings or a new syndrome (ARCC-NDI)? *Am J Med Genet* 1997;72(3):335-8.
13. Hayes JA, Kahr WH, Lo B, Macpherson BA. Liver biopsy complicated by hemorrhage in a patient with ARC syndrome. *Paediatr Anaesth* 2004;14(11):960-3.
14. Stiller RJ, Lieberson D, Herzlinger R, Siddiqui D, Laifer SA, Whetham JC. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. *Prenat Diagn* 1999;19(6):587-9.
15. Hyett J, Noble P, Sebire NJ, Snijders R, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(5):310-3.

**6.3.1. Artigo 3 em inglês:**

**Increased Nuchal Translucency in ARC (Arthrogyriposis, Renal Dysfunction and Cholestasis) Syndrome and a discovery of a Portuguese specific mutation in the *VPS33B* gene.**

**Short title:** Increased Nuchal Translucency in ARC Syndrome

**Key words:** ARC syndrome, arthrogyriposis, cholestasis, renal dysfunction, prenatal diagnosis, nuchal translucency, normal karyotype.

**Authors:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino (1, 6)

Carolina Fischinger Moura de Souza (1)

Paul Gissen (2)

Anne Orgler Sordi (1)

Rejane Gus (1)

Ricardo Palma Dias (3)

Maria Mercedes Fonseca (3)

Jose Antônio Magalhães (3, 4)

Lavinia Schüler-Faccini (1, 5, 6)

(7) Medical Genetics Service of Hospital de Clinicas de Porto Alegre

(8) Medical and Molecular Genetics Department, University of Birmingham

(9) Gynecology and Obstetrics Service of Hospital de Clinicas de Porto Alegre

(10) Gynecology and Obstetrics Department of Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(11) Genetics Department of Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(12) Post-Graduate Program in Pediatrics of Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul

**Correspondence address:**

Maria Teresa Vieira Sanseverino  
Serviço de Genética Médica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
Porto Alegre / RS  
CEP 90035-903  
Brazil

msanseverino@hcpa.ufrgs.br

**Abstract:**

ARC (arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis) syndrome is a rare autosomal recessive disease (MIM 208085), which has following primary manifestations: neurogenic arthrogryposis, renal tubular dysfunction and intrahepatic cholestasis with normal serum level of gamma-glutamyl transpeptidase. Other previously described clinical features include growth failure, cutis laxa, ichthyosis, platelet abnormalities, diabetes insipidus and structural defects of the central nervous system. Prognosis is poor with death occurring in the first months of life in the majority of reported cases. The molecular basis of the ARC Syndrome was discovered in 2004 with identification of mutations in the *VPS33B* gene in association with this disease. We describe one case of ARC syndrome in a boy, the third affected child from a non-consanguineous couple. Increased nuchal translucence was identified in the first trimester of pregnancy, which was accompanied by oligohydramnios, decreased fetal movement and bilateral clubfoot in the second trimester. At birth, the boy had arthrogryposis of his lower limbs, bilateral talipes, and excessive and redundant skin on the dorsal surface of his neck. He developed jaundice due to intra-hepatic cholestasis and renal Fanconi syndrome. The patient suffered from severe post-natal growth failure and died due to sepsis at the age of two months. This is the first report of an association between ARC syndrome and increased NT.

**Introduction:**

ARC (arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis) syndrome is a rare autosomal recessive disease (MIM 208085), which has following primary manifestations: neurogenic arthrogryposis, renal tubular dysfunction and intrahepatic cholestasis. Until 1994, it was thought that two separate genetic conditions cause the association of arthrogryposis, renal defects and cholestasis. However, the discovery of two different liver biopsy appearances in association with the renal features and arthrogryposis in affected cousins led to a suggestion that these diseases have the same aetiology. The acronym ARC was suggested due to the disease's main clinical findings (1).

The molecular basis of the ARC syndrome was discovered in 2004 when different mutations in the *VPS33B* gene were found in affected individuals with ARC from different ethnic background. This gene encodes a protein involved in the intracellular protein trafficking and its ubiquitous expression could explain the multiorgan nature of ARC (2).

The nuchal translucency measurement is an ultrasound test with a well-established effectiveness in screening for chromosomal abnormalities during the first trimester of pregnancy (3). In addition to chromosomal anomalies, a number of congenital defects and genetic syndromes have been described in patients with increased nuchal translucency and normal karyotype (4, 5).

The objective of this work is to report one case of ARC in a Brazilian family whose first prenatal manifestation was an increase in nuchal translucency. This novel finding will contribute to an increasing spectrum of genetic diseases associated with increased NT with normal karyotype. More importantly it may help to make an

antenatal diagnosis of such a severe and lethal condition like ARC with a non-invasive ultrasound test.

**Case report:**

A non-consanguineous Portuguese-Brazilian couple was referred to the prenatal diagnostic outpatient clinic of the Medical Genetic Department of HCPA for genetic counseling due to previous history of early infantile deaths (3 and 2 months) in two children (a boy and a girl). Both affected children were born with dysplastic hips, developed jaundice and the liver biopsy in the boy revealed hypoplasia of the biliary ducts. The provisional diagnosis was that of Alagille syndrome. The couple was non-consanguineous and had a healthy 5-year old son. Despite the risk of recurrence and no available prenatal diagnosis the couple decided to try for another baby.

One year later, in 1999, the mother became pregnant at 38 years of age. The ultrasound performed in the 12<sup>th</sup> week of gestation showed a crown-rump length of 6.54 cm and nuchal translucency measurement of 3.5 mm (above the 99<sup>th</sup> percentile). Fetal karyotyping was offered, but was declined to avoid the risks of an invasive procedure.. The ultrasound performed for assessment of fetal morphology in the 21<sup>st</sup> week detected little fetal movement, a presence of hyperechogenic intestine, a dilation of the cisterna magna and bilateral club feet. Pregnancy was additionally complicated by pyelonephritis and oligohydramnios from the 28<sup>th</sup> week on.

At the 37<sup>th</sup> week of gestational age, a Cesarean section was advised due to severe oligohydramnios. The newborn weighed 2460 g and measured 39 cm in length, obtaining an Apgar score of 7/9. The newborn had redundant skin (cutis laxa), arthrogyrosis in the lower limbs, dislocated right hip and bilateral talipes calcaneus valgus feet. In the first two days of life, he developed jaundice and metabolic acidosis (subsequently identified as renal tubular acidosis). The GTG karyotype was normal (46,XY). The levels of hepatic transaminases, including gama-glutamyl transpeptidase, were normal. Bilirubin levels were high (total bilirubin of 6,6 mg/dL and conjugated

bilirubin of 2,3mg/mL) with an increase in direct bilirubin (with high levels persisting until death). A urine analysis showed glucosuria, proteinuria and a generalized aminoaciduria. Other metabolic investigations were normal. The abdominal ultrasound was normal but Hepatic scintigraphy showed absent secretion of the contrast into the bowel probably due to the intrahepatic cholestasis. The cranial computerized tomography was normal. Based on clinical and laboratory findings, a diagnosis of ARC syndrome was established. The boy continued to fail to thrive despite nutritional supplementation and developed recurrent episodes of diarrhea and sepsis, which led to death at 2 months of age. His weight at death was 2100g. The family did not consent to a post mortem examination.

Subsequent molecular diagnosis was performed at the University of Birmingham and a homozygous 1518C>T nonsense mutation was found on direct sequencing of all exons and intron-exon boundaries of the *VPS33B* gene. This mutation is expected to cause either a truncated or absent protein product thus abrogating the *VPS33B* function. This mutation was previously reported in a heterozygous state in another patient of Portuguese origin, whose parents now are settled in North America (2 and P.Gissen unpublished data). It is interesting to find that the report of a large Portuguese family with this ARC was one of the first in literature (7).

**Discussion:**

ARC syndrome is a rare condition that must be considered in the differential diagnosis of cholestatic diseases in newborns. One of the first reported cases suggested an X-linked inheritance pattern, since only boys were affected and there was no consanguinity (6). However, several subsequent reports of affected girls and the presence of consanguinity in the majority of families were compatible with an autosomal recessive inheritance pattern (1, 7-9). The availability of molecular diagnosis (2) and screening of larger numbers of patients will allow us to resolve the argument about the possibility of genetic heterogeneity in ARC syndrome.

Although variable histological findings described in hepatic biopsies of affected patients led to the hypothesis that there is more than one disease with similar clinical characteristics, Horslen *et al*, 1994 proposed that this was a unique disease with a variable spectrum of hepatic abnormalities secondary to cholestasis, and subsequently suggested the acronym ARC. In the family reported here, a hepatic biopsy performed in the second affected child showed hypoplasia of intrahepatic biliary ducts.

Renal tubular dysfunction initially described as renal tubular acidosis or Renal Fanconi Syndrome can also manifest with nephrogenic diabetes insipidus (10). The patient described here developed metabolic acidosis from the second day of life, requiring continuous correction with sodium bicarbonate. He also had massive proteinuria and hypoalbuminemia, which was compatible with Renal Fanconi Syndrome.

In addition to these findings, skin alterations such as ichthyosis (11) and cutis laxa, dysmorphic features such as low set ears and proximally inserted thumbs, and cerebral defects (12) have been described. Our patient presented with redundant skin, especially on the dorsal surface of his neck.

One relevant clinical aspect that contributed to establishing the diagnosis of ARC syndrome, highlighted in several reports, was the normal level of gamma-glutamyl transpeptidase in the presence of cholestasis (10), which was also present in our patient. Platelet changes and hemorrhagic disorders have also been described in several affected individuals (13), and our patient developed an episode of bloody diarrhea, despite normal platelet morphology .

The main additional findings previously described in the ARC syndrome include growth failure and recurrent infections, which are present in the majority of reported cases. Our patient had severe failure to thrive in spite of receiving a hypercaloric diet, and died with two months of age due to septicemia weighing less than he did at birth.

In ARC syndrome, the etiology of arthrogyriposis is related to the degeneration of the anterior column of medulla spinalis described in the first reports of disease (6). It is interesting to note that the increased NT measure has already been related to other diseases involving damage to the anterior column of medulla spinalis, such as spinal muscular atrophy (14) and other conditions involving arthrogyriposis, probably related to fetal hypokinesia (15). Thus, decreased fetal motility can be one of the etiologic mechanisms that contribute to increased NT in ARC syndrome.

This is the first report of increased nuchal translucency in the presence of ARC syndrome. Ultrasound diagnosis can thus provide a non-invasive tool for early screening for this lethal condition in clinical practice. The discovery of a homozygous mutation specific to the Portuguese descendants will allow rapid molecular diagnosis in this ethnic population.

**References:**

1. Horslen SP, Quarrell OW, Tanner MS. Liver histology in the arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome: report of three new cases and review. *J Med Genet* 1994;31(1):62-4.
2. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, Forsheew T, Cooper WN, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet* 2004;36(4):400-4.
3. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):45-67.
4. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):9-17.
5. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet* 2004;66(5):426-36.
6. Nezelof C, Dupart MC, Jaubert F, Eliachar E. A lethal familial syndrome associating arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and a cholestatic and pigmentary liver disease. *J Pediatr* 1979;94(2):258-60.
7. Saraiva JM, Lemos C, Goncalves I, Carneiro F, Mota HC. Arthrogryposis multiplex congenita with renal and hepatic abnormalities in a female infant. *J Pediatr* 1990;117(5):761-3.
8. Di Rocco M, Reboa E, Barabino A, Larnaout A, Canepa M, Savioli C, et al. Arthrogryposis, cholestatic pigmentary liver disease and renal dysfunction: report of a second family. *Am J Med Genet* 1990;37(2):237-40.
9. Di Rocco M, Callea F, Pollice B, Faraci M, Campiani F, Borrone C. Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome: report of five patients from three Italian families. *Eur J Pediatr* 1995;154(10):835-9.
10. Eastham KM, McKiernan PJ, Milford DV, Ramani P, Wyllie J, van't Hoff W, et al. ARC syndrome: an expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child* 2001;85(5):415-20.
11. Franceschini P, Barberis L. Arthrogryposis, renal tubular dysfunction, cholestasis, ichthyosis syndrome (ARCI). *Eur J Pediatr* 1997;156(1):78.
12. Coleman RA, Van Hove JL, Morris CR, Rhoads JM, Summar ML. Cerebral defects and nephrogenic diabetes insipidus with the ARC syndrome: additional findings or a new syndrome (ARCC-NDI)? *Am J Med Genet* 1997;72(3):335-8.
13. Hayes JA, Kahr WH, Lo B, Macpherson BA. Liver biopsy complicated by hemorrhage in a patient with ARC syndrome. *Paediatr Anaesth* 2004;14(11):960-3.
14. Stiller RJ, Lieberson D, Herzlinger R, Siddiqui D, Laifer SA, Whetham JC. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. *Prenat Diagn* 1999;19(6):587-9.
15. Hyett J, Noble P, Sebire NJ, Snijders R, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(5):310-3.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desempenho da TN na detecção de anomalias congênitas depende da qualidade do exame, sendo que a uma medida adequada aumentada está significativamente associada a defeitos congênitos, cromossomopatias e a outros desfechos gestacionais adversos.

Por outro lado, uma medida inadequada diminui a sensibilidade do exame e aumenta o número de procedimentos invasivos desnecessários, podendo causar tanto ansiedade imotivada, quanto uma falsa tranquilização da gestante.

Assim, a principal conclusão deste estudo é a necessidade de estabelecer programas de habilitação e de avaliação de qualidade para os diversos centros que realizam a medida da TN em nosso meio. É fundamental que haja um treinamento adequado dos ultra-sonografistas que realizam a medida da TN, para possibilitar a padronização da técnica e a adoção dos padrões internacionais, que são aqueles cuja sensibilidade e especificidade estão validadas. Conforme já implantado em vários locais, é muito importante realizar a avaliação periódica das imagens obtidas e das curvas de cada serviço, corrigindo tendências a superestimativas ou subestimativas. De acordo com evidências de outros países, a auditoria externa dos exames realizados permite a garantia da boa qualidade da medida da TN.

Confirmou-se neste trabalho que a medida da TN é um exame com boa sensibilidade para identificação de gestações em risco para Síndrome de Down (sensibilidade de 85,7%).

Como a medida da TN é um exame de triagem, para a maioria das situações de risco para anomalias fetais, a investigação pré-natal deve prosseguir mesmo após uma medida normal. Por outro lado, em gestantes com risco para uma anormalidade

específica, uma aumentada da medida da TN reforça a possibilidade de um bebê afetado.

Este trabalho permitiu descrever pela primeira vez na literatura a associação de TN aumentada com as seguintes patologias: Síndrome ARC (Artrogripose, anomalia renal e colestase), mucopolissacaridose I, displasia metafisária tipo McKusick, Síndrome do pterígio múltiplo letal e uma Síndrome do pterígio múltiplo autossômico dominante.

Especificamente com relação à investigação pré-natal de um EIM, a medida da TN não substitui os procedimentos indicados para o diagnóstico pré-natal de certeza nas famílias em risco para uma doença metabólica específica. Nos casos de TN aumentada com cariótipo normal, a investigação pré-natal dirigida para doenças metabólicas está indicada em situações específicas, como por exemplo, em famílias com história de afetado prévio para determinado EIM ou grupos étnicos em risco para EIM específicos. Por outro lado, se avaliação ultra-sonográfica posterior do houver outros sinais clínicos sugestivos de um EIM no feto, como ascite, organomegalias ou hidropisia bem estabelecida, está indicada a aplicação do protocolo dirigido para a investigação de doenças metabólicas. Nos demais casos em que foi identificada uma TN aumentada, sem causa aparente, está indicada a avaliação e acompanhamento do recém-nascido, investigando EIM quando houver uma suspeita clínica.

Pela diversidade de condições associadas a um aumento da TN, confirmada neste estudo, é provável haja mais de um mecanismo envolvido na fisiopatogenia da TN aumentada. A avaliação genética pré e pós-natal pode contribuir para o esclarecimento da etiologia dos casos com medida aumentada da TN, sendo importante para possibilitar o aconselhamento genético adequado destas famílias.

Assim, para a disponibilização da medida da TN na investigação pré-natal para a população em geral torna-se importante o controle da qualidade do exame oferecido em diferentes serviços, através de auditoria externa. Para os casos com medida aumentada da TN, é necessário viabilizar a avaliação diagnóstica do feto (cariótipo fetal, ecocardiografia fetal, investigação específica) e acompanhamento das gestantes, para permitir o diagnóstico da condição fetal, estimar o prognóstico e possibilitar o aconselhamento genético.

**8. Anexos:****8.1. Modelo da Ficha de Consulta de Aconselhamento Genético para gestantes.****8.2. Consentimento Informado para realização de exames invasivos.**

**7.1. Anexo 1**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA  
DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL  
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO**

DATA DA CONSULTA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

SGM: \_\_\_\_\_ OUTROREG: \_\_\_\_\_ HCPA: \_\_\_\_\_

**CONSULENTE:** (1) ESPOSA (2) CASAL (3) OUTRO: \_\_\_\_\_**PROPÓSITO:** (1) GESTAÇÃO (2) PRÉ-CONCEPÇÃO**IDENTIFICAÇÃO:****MÃE:** \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

PROFISSÃO/OCUP: \_\_\_\_\_ CÓDIGO: \_\_\_\_\_

RELIGIÃO: (1) CATÓLICA (2) EVANGÉLICA (3) ESPÍRITA (4) OUTRA: \_\_\_\_\_ (5) NÃO TEM

PRÁTICA? (1) SIM (2) NÃO

ESTADO CIVIL: (1) SOLTEIRA (2) CASADA/MORA JUNTO

**PAI:** \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

PROFISSÃO/OCUP: \_\_\_\_\_ CÓDIGO: \_\_\_\_\_

RELIGIÃO: (1) CATÓLICA (2) EVANGÉLICA (3) ESPÍRITA (4) OUTRA: \_\_\_\_\_ (5) NÃO TEM

PRÁTICA? (1) SIM (2) NÃO

**ENDEREÇO:**

RUA: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_ APTº \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE/UF: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ FONE: (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**ENCAMINHADO(S) POR:**

DR(A).

(1) SGM \_\_\_\_\_ (2) OBSTETRA HCPA \_\_\_\_\_ (3) OBSTETRA FORA \_\_\_\_\_ (4) OUTRO \_\_\_\_\_

**MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO:**

(1) IDADE MATERNA (4) HF DOENÇA GÊNICA (7) ABO REPETIÇÃO (0) OUTRO

(2) HF CROMOSSOMOPATIA (5) HF MALFORMAÇÃO (8) CONSANGÜINIDADE

(3) HF EIM (6) HF DEF. TUBO NEURAL (9) ANOMALIA NA ECO

**DESCREVER:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**DADOS GINECO-OBSTÉTRICOS:**

GRUPO SANGÜÍNEO: \_\_\_\_\_ FATOR RH: (1) POSITIVO (2) NEGATIVO (3) NÃO SABE

GESTA: \_\_\_\_\_ PARA: \_\_\_\_\_ CES: \_\_\_\_\_ NVIVOS: \_\_\_\_\_ NMORT: \_\_\_\_\_ GEM: \_\_\_\_\_

ABOESP: \_\_\_\_\_ ABOPROV: \_\_\_\_\_ FILHOS VIVOS: \_\_\_\_\_

DUM: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DPP: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IG: \_\_\_\_ SEM \_\_\_\_ DIAS

PRÉ-NATAL: (1) SIM (2) NÃO (3) NÃO INICIOU (4) NÃO É GESTA

ONDE? (1) HCPA (2) SERV. PÚBLICO (3) PARTICULAR/CONVÊNIO (4) NÃO GESTA

OBSTETRA/GINECO: DR(A). \_\_\_\_\_

DIFICULDADE PARA ENGRAVIDAR? (1) SIM (2) NÃO

GESTAÇÃO PLANEJADA? (1) SIM (2) NÃO

COMPLICAÇÕES NA GESTAÇÃO? (1) SIM. QUAL? \_\_\_\_\_

(2) NÃO.

**EXPOSIÇÕES:**

<b>DROGA</b>	<b>MATERNA</b>	<b>PATERNA</b>
FUMO	CIG / DIA	CIG / DIA
ÁLCOOL		
OUTRAS DROGAS		
OCUPACIONAIS		
MEDICAMENTOS		

**DOENÇAS CRÔNICAS:** (1) SIM. QUAL(IS)? \_\_\_\_\_  
 (2) NÃO.

**PESO HABITUAL:** \_\_\_\_\_ KG      **PESO ATUAL:** \_\_\_\_\_ KG      **ALTURA:** \_\_\_\_\_ CM

**HISTÓRIA FAMILIAR:**

ANTECED. MALFORMAÇÕES: (1) SIM, \_\_\_\_\_ (2) NÃO.

CONSANGÜINIDADE: (1) SIM, \_\_\_\_\_ (2) NÃO.

## ANTEPASSADOS:

(1) EUROPEUS LATINOS

(4) ÁRABES

(7) NATIVOS

(2) EUROPEUS NÃO LATINOS

(5) NEGROS

(8) OUTRO

(3) JUDEUS

(6) ORIENTAIS

**HEREDOGRAMA:**

**INDICAÇÕES PARA LA OU CVS:**

(1) SIM.

(2) NÃO.

- (1) IDADE MATERNA > 35 ANOS  
 (2) IDADE PATERNA > 55 ANOS  
 (3) FILHO COM CROMOSSOMOPATIA,  
 (4) HF DE REARRANJO CROMOSSÔMICO,  
 (5) PORTADORA DE SÍTIO FRÁGIL.  
 (6) OUTRA DOENÇA LIGADA AO X,  
 (7) TRIAGEM SÉRICA ALTERADA.  
 (10) ANOMALIA FETAL NA ECOGRAFIA,  
 (11) DEFEITO DE FECHAMENTO DE TUBO NEURAL PRÉVIO.  
 (12) HF DE ERRO INATO DO METABOLISMO,  
 (13) OUTRA.

ESPECIFIQUE:

**RISCO:** (1) SIM, \_\_\_\_\_% OU \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 (2) POP. GERAL

**INFORMAÇÕES FORNECIDAS:**

- 1) RISCO DO EXAME: \_\_\_\_\_%      2) RISCO DE RECOLETA.      3) SIGNIFICADO DO RESULTADO NORMAL/ANORMAL  
 4) POSIÇÃO DO CASAL QUANTO À INTERRUPÇÃO:      (1) SIM.      (2) NÃO.      (3) NÃO SABE.  
 5) QUEREM SABER O SEXO?      (1) SIM.      (2) NÃO.

**ECOGRAFIA:**

1) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IDGEST: \_\_\_\_\_ SEMANAS \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IDGEST: \_\_\_\_\_ SEMANAS \_\_\_\_\_

( ) TRANSLUCÊNCIA NUCAL \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IG \_\_\_\_ SEM CCN: \_\_\_\_\_ TN \_\_\_\_ MM RISCO \_\_\_\_/\_\_\_\_  
 LOCAL: 1. HCPA 2. ALPHA 3. OUTRO OK 4. OUTRO MAL FEITO \_\_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAFIA:**

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IG: \_\_\_\_\_ SEMANAS \_\_\_\_\_

**OUTROS EXAMES:****DADOS RELATIVOS AO PROCEDIMENTO:**

- COLETA: (1) SIM. (2) NÃO.  
 SERVIÇO: (1) HCPA. (2) OUTRO, \_\_\_\_\_  
 DATA DA COLETA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_  
 IDADE GESTACIONAL: \_\_\_\_\_ SEMANAS  
 MÉTODO DE COLETA: (1) LÍQUIDO AMNIÓTICO TRANSABDOMINAL. (4) VILO CORIAL TRANSVAGINAL.  
 (2) LÍQUIDO AMNIÓTICO TRANSVAGINAL. (5) CORDOCENTESE.  
 (3) VILO CORIAL TRANSABDOMINAL.  
 MATERIAL: VOLUME: \_\_\_\_\_ ML COR: (1) CLARA (2) COM SANGUE (3) MECONIAL  
 PLACENTA: (1) ANTERIOR. (2) POSTERIOR.  
 RECOLETA: (1) SIM, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 MOTIVO: (1) NÃO CRESCEU (2) CONTAMINOU (3) DÚVIDA DIAGN. (4) OU \_\_\_\_\_

**COMPLICAÇÕES PÓS-COLETA:**

- (0) NÃO. (4) PERDA DE LÍQUIDO, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (8) ABO ESPONTÂNEO, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 (1) CÓLICAS, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (5) SEPSIS MATERNA, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (9) OUTRA, \_\_\_\_\_  
 (2) SANGRAMENTO, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (6) OLIGOHIDRÂMNIOS, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 (3) SPOTTING, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (7) FEBRE > 37,8°, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**RESULTADOS:**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- ( )  $\alpha$ -FETOPROTEÍNA (LA) \_\_\_\_\_ UI/L  
 ( ) CARIÓTIPO: (1) 46,XX. (2) 46,XY. (3) NÃO CRESCEU. (4) ALTERADO, \_\_\_\_\_  
 ( ) DNA ( ) ENSAIO ENZIMÁTICO ( ) OUTRO

**TRIAGEM SÉRICA:**

- (1) COLETA EM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. (2) NÃO COLHEU.  
 ( )  $\alpha$ -FETO, \_\_\_\_\_ UI/L ( ) ESTRIOL NÃO CONJ., \_\_\_\_\_ ( )  $\beta$ -HCG \_\_\_\_\_



**Termo de consentimento para o EXAME DE LÍQUIDO AMNIÓTICO  
(AMNIOCENTESE)**

O casal Sra. \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ anos, REGHCPA \_\_\_\_\_, e Sr. \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ anos, procedentes de \_\_\_\_\_, abaixo assinado, está de acordo com a realização de **punção de líquido amniótico (amniocentese)** .

Declararam que \_\_\_\_\_ explicou-lhes e estão cientes de que:

- 1) Toda a gestação corre risco de ser naturalmente interrompida.
- 2) A punção de líquido amniótico (amniocentese) está indicada para exame citogenético e/ou ensaios enzimáticos e/ou pesquisa de infecções congênicas.
- 3) A punção de líquido amniótico (amniocentese) consta da introdução de uma agulha através do abdômen, dentro do útero, guiada por ecografia, e aspiração de líquido amniótico. É um procedimento invasivo, que acrescenta um risco de aproximadamente 0,5% a 1% de interrupção da gestação.
- 4) As principais complicações são: dor no local da punção, hematoma na placenta, sangue no saco amniótico. A punção do bebê é improvável.
- 5) O exame citogenético de líquido amniótico depende do crescimento celular "in vitro" (no laboratório), podendo as condições artificiais não ser adequadas, causando o não crescimento celular. Neste caso o exame não trará resultado algum.
- 6) Se a qualidade ou quantidade de líquido obtido pela punção não for adequada tampouco se pode obter algum resultado.
- 7) Caso não seja obtido resultado, a paciente pode requerer nova punção.
- 8) O tempo de espera entre a coleta e o resultado do exame é de aproximadamente 20 dias.
- 9) O resultado, quando obtido, refere-se apenas às anomalias cromossômicas ou àquela condição genética específica em questão, não estando descartadas outras doenças gênicas ou outras enfermidades de etiologia não genética.

De acordo, \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura do medico \_\_\_\_\_

**Indicação:** \_\_\_\_\_ **Risco de anormalidade:** 1/\_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_%)

**Exames a serem realizados:**

- |                      |                          |                      |
|----------------------|--------------------------|----------------------|
| a) cariótipo         | c) análise molecular     | e) alfa-fetoproteína |
| b) ensaio enzimático | d) outros estudos: _____ |                      |