

## **“Genética Médica: conceitos elementares e aplicações frequentes” - 2013**

### **1 - A especificidade da genética médica e**

### **2 - Anomalias congénitas**

As solicitações assistenciais em Genética Médica ocorrem sobretudo para o diagnóstico de anomalias congénitas e o aconselhamento genético de situações com presumível risco de recorrência.

#### O diagnóstico

As actividades diagnósticas requerem uma elaboração cuidada da história clínica e uma utilização adequada dos meios auxiliares de diagnóstico.

A presença de um defeito morfológico ou funcional com relevância médica ou estética ao nascimento ocorre em 2 a 3% dos recém-nascidos e é uma das causas principais de morte peri-natal.

As anomalias congénitas major são defeitos estruturais presentes no recém-nascido, não provocados por traumatismo obstétrico e com a relevância médica ou estética já anteriormente mencionada. Classificam-se em anomalias congénitas únicas ou múltiplas e em malformações, disrupções ou deformações.

Uma malformação é a consequência de uma alteração do desenvolvimento de um tecido ou de um órgão e ocorre precocemente. Uma disrupção resulta da destruição de um tecido ou de um órgão com um desenvolvimento prévio adequado, numa fase intermédia do desenvolvimento. Uma deformação é a consequência de um desequilíbrio das pressões exercidas sobre um tecido ou um órgão e surge geralmente numa fase tardia do desenvolvimento fetal. As deformações são múltiplas em 30% e têm uma resolução espontânea em 90% dos casos. As cardiopatias congénitas e a patologia do tubo neural são exemplos de malformações, enquanto que os gastrosquisis por necrose de tecidos secundária a isquémia e as amputações por bridas amnióticas são disrupções e as luxações congénitas da anca e os pés botos são deformações.

A presença de várias alterações anatómicas resultantes de uma única anomalia congénita, seja ela uma malformação, uma disrupção ou uma deformação, é uma sequência. Neste caso a observação de duas ou mais anomalias não deve fazer esquecer que há uma única cuja etiologia é necessário determinar e que esteve na origem das que lhe estão associadas, situação distinta das anomalias congénitas múltiplas em que tal não sucede.

Nas sequências a anomalia inicial pode ser uma malformação, como no caso da obstrução da uretra que origina a sequência de "prune-belly" (oligoâmnios, displasia renal, distensão abdominal, criptorquidia, persistência do úraco, malrotação intestinal, anomalias dos membros inferiores), uma disrupção, de que é exemplo a sequência de bridas amnióticas, caso em que todas as anomalias observadas têm em comum esta etiologia, ou mesmo uma deformação, como na sequência de deformações por parto em pélvica.

As estatísticas de referência mencionam usualmente uma frequência de anomalias congénitas major de 3% em recém-nascidos, sendo múltiplas em 0,7%. A etiologia das anomalias congénitas major é desconhecida na maior parte dos casos (60%), sendo os restantes resultantes de situações de hereditariedade multifactorial (20%), monogénica (7,5%), cromossomopatias (6%), exposição a agentes teratogénicos (3,5%) e de doença materna (3%). A grande maioria das anomalias congénitas ocorre em descendentes de casais sem factor de risco conhecido.

As anomalias congénitas major múltiplas podem ainda classificar-se em alterações da blastogénese ou da organogénese. As primeiras ocorrem mais precocemente, são mais graves e envolvem habitualmente a linha média.

As anomalias congénitas minor são variantes anatómicas sem relevância médica ou estética. Estão presentes em 14% dos recém-nascidos e em cada caso a coexistência de uma anomalia congénita major é tanto mais provável quanto maior for o número de anomalias congénitas minor.

Os antecedentes familiares e pessoais e a observação doente permitem colocar hipóteses de diagnóstico e proceder a exames auxiliares de diagnóstico adequados para a sua confirmação. Um diagnóstico correcto permite estabelecer um programa de promoção de saúde apropriado à situação, prestar informações sobre o prognóstico e informar sobre o risco de recorrência na família.

Para as situações menos frequentes é possível recorrer a bases de dados que facilitam a consulta de informações actualizadas sobre cada patologia em avaliação e sugerem também diagnósticos em função das características seleccionadas. É também indispensável utilizar bases de dados para confirmar os mecanismos moleculares conhecidos para cada doença e os laboratórios disponíveis para procederem aos estudos complementares.

#### O aconselhamento genético

Perante a existência de um factor de risco pré-concepcional, seja ele uma doença materna, idade materna avançada, idade paterna avançada, consanguinidade ou antecedentes de cromossomopatia ou de situações de hereditariedade multifactorial ou monogénica é imprescindível a sua sinalização e orientação correctas. Pode ser necessário realizar estudos complementares nos doentes ou no seus familiares para determinar com exactidão o risco de transmissão da patologia à descendência, ou para avaliar a viabilidade e a metodologia mais adequada para poder realizar um diagnóstico pré-natal da situação.

Este tipo de actividades deve ser realizado numa consulta de aconselhamento genético, sempre que possível após um diagnóstico correcto do factor de risco específico do indivíduo ou do casal. Há situações em que tal não oferece qualquer dificuldade, como as relacionadas com a idade materna, enquanto que noutras o diagnóstico clínico pode ser suficiente, por exemplo na fenda palatina, ou noutras ainda requerer a sua confirmação por exames complementares - a seleccionar em função da patologia em causa, podendo ser dos mais complexos até aos mais simples como radiografias.

O aconselhamento genético é o processo em que os doentes ou os familiares em risco de uma situação que pode ser hereditária são informados das consequências da doença, das probabilidades de a vir a ter ou a transmitir e das possibilidades de prevenir a doença ou de minorar as suas consequências.

O objectivo do aconselhamento genético é permitir a cada casal a escolha de uma estratégia reprodutiva para poder ter descendentes saudáveis. O aconselhamento genético correcto nunca deve ser orientador do casal, mas apenas informativo, sem excepções. Para atingir este objectivo cada consulta de aconselhamento genético deve ser constituída sucessivamente por cinco actividades diferentes e complementares:

- Identificação dos motivos de ansiedade do indivíduo ou do casal. As preocupações do casal podem ou não ter razão de ser mas é imprescindível dar-lhes sempre uma resposta específica.
- Avaliação do(s) risco(s) existente(s) que podem ou não ser coincidentes com os que foram valorizados pelo indivíduo ou pelo casal. Em cada caso a presença ou a

ausência de patologia nos próprios ou em familiares tem que ser valorizada por forma a, uma vez conhecido o diagnóstico de certeza, poder quantificar o risco de um indivíduo vir a ter ou a transmitir uma determinada situação.

A identificação de familiares em risco obriga a solicitar autorização ao indivíduo ou ao casal que nos procurou para os contactar. Se por um lado o segredo profissional deve ser mantido, por outro a ocultação voluntária de informação pode ser prejudicial para terceiros. Este problema deve ser referido na consulta e deve procurar-se uma solução aceitável, eventualmente diferente de caso para caso. Pode ser o próprio casal a transmitir a informação da existência de um risco ao familiar, veiculando simultaneamente a possibilidade de marcação de uma consulta posterior, ou a indicar a identificação do familiar ou do seu médico assistente, por forma a tornar possível um contacto subsequente, directo ou indirecto, eventualmente ocultando a identificação do doente que permitiu concluir pela presença do risco, se esse for o seu desejo.

- Informação sobre o(s) risco(s) identificado(s), o prognóstico de cada situação e o apoio possível. Para cada risco previamente identificado é obrigatório fornecer uma informação exaustiva sobre o risco quantitativo (a avaliação numérica, nas suas vertentes de risco absoluto, em percentagem ou em fracção, e de risco relativo, comparado com o risco geral da população), o prognóstico (incluindo as possibilidades terapêuticas), e as diferentes alternativas reprodutivas possíveis (adopção, utilização de gâmetas masculinos ou femininos de dador, gravidez com ou sem diagnóstico pré-natal, eventualmente pré-implantatório), referindo as vantagens e os inconvenientes de cada uma delas e a sua exequibilidade.

- Avaliação da compreensão. A veiculação oral de uma informação adequada não permite concluir pela sua correcta apreensão pelo que esta deve ser informalmente avaliada e a consulta de aconselhamento genético deve ser completada com o envio de um relatório escrito e com a oferta da possibilidade de uma consulta posterior para um esclarecimento de dúvidas que possam persistir.

- Oportunidade para apoio psicológico. A culpabilização pela eventual existência de risco para o próprio ou para a descendência não é um processo que possa ser sempre ultrapassado por uma informação objectiva que mesmo quando compreendida pode não ser aceite, conscientemente ou não, e que, mesmo quando o é, pode não ser suficiente para solucionar emocionalmente a culpabilidade.

Na maior parte dos casos de risco de anomalias congénitas não é necessário realizar exames laboratoriais pré-concepcionais e a metodologia indicada é a avaliação morfológica ecográfica fetal (situações de antecedentes de anomalias de hereditariedade poligénica ou multifactorial) ou o diagnóstico pré-natal citogenético após realização de uma técnica invasiva (idade materna). A identificação do risco pode também surgir como resultado de um exame laboratorial ou ecográfico realizado durante a gestação.

No entanto o aconselhamento genético deve ser realizado sempre que possível numa situação pré-concepcional por forma não apenas a permitir a realização de estudos familiares potencialmente morosos mas, sobretudo, porque quando realizado já durante a gestação fica limitado à discussão das informações relativas à realização ou não de um diagnóstico pré-natal, e numa situação, uma gravidez em curso, onde é geralmente mais difícil para um casal decidir sobre as alternativas possíveis.

Por outro lado o acesso à informação e a decisão de realizar ou não uma eventual investigação complementar para melhor esclarecimento dos riscos existentes deve resultar obrigatoriamente de uma aceitação informada, pelo que se encontra excluído deste grupo o escalão etário das crianças e adolescentes quando os resultados não implicarem nenhuma vantagem terapêutica para os próprios.

Só a sinalização atempada dos indivíduos e casais em risco através de uma colaboração estreita entre os médicos assistentes, as valências de Genética Médica e os Centros de Diagnóstico Pré-natal e de Diagnóstico e Terapêutica Pré-natal pode permitir a ponderação em tempo útil das capacidades de intervenção em cada caso e rentabilizar as possibilidades que os avanços tecnológicos recentes têm introduzido na prevenção primária e secundária das anomalias congénitas.

As possibilidades decorrentes da aplicação de novas metodologias e da complementação das tecnologias genéticas com as da Medicina da Reprodução, nomeadamente o diagnóstico pré-implantatório, a redução substancial do risco de doença genética por recurso a gâmetas de dador ou a possibilidade de solucionar situações de esterilidade de índole genética (por exemplo no síndrome de Klinefelter), e expectativas criadas na área da terapêutica génica têm actualmente um impacto reduzido no conjunto das anomalias congénitas pelo que são apenas aqui referidas. Este facto não reduz no entanto a sua importância em situações específicas que necessitam de acompanhamento em unidades diferenciadas.

Em Portugal a Lei 12/2005 (Informação genética pessoal e informação de saúde) e a Lei 32/2006 (Procriação medicamente assistida) regulamentam a realização de testes genéticos diagnósticos, farmacogenética, heterozigotia, pré-sintomático, susceptibilidades, pré-natais e préimplantatórios.

Jorge M. Saraiva

Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Director do Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE

Serviço de Genética Médica

Hospital Pediátrico

Av. Afonso Romão

3000-602 Coimbra

Tel 239480638

Fax 239717216

[www.chc.min-saude.pt/servicos/genetica](http://www.chc.min-saude.pt/servicos/genetica)

Informações complementares:

“Identificação de factores de risco e prevenção das anomalias congénitas” Jorge M. Saraiva, Maternidade Bissaya Barreto, 1998.