

MOSAICO TROFOBLÁSTICO PURO POR TRISSOMIA DO 16: RELATO DE CASO

TRISOMY 16 CAUSING PURE TROPHOBLASTIC MOSAIC: A CASE REPORT

ANÍBAL LOPES DE FREITAS ¹, WALDEMAR NAVES DO AMARAL ², JOÃO JORGE NASSARALLA NETO ², LÍVIA MARIA OLIVEIRA SALVIANO ², VALDIVINA ETERNA FALONE ¹, WALDEMAR NAVES DO AMARAL FILHO ³.

RESUMO

A trissomia do cromossomo 16 é uma doença rara. Na maioria das gestações em que ela é identificada, o cromossomo acessório pode ser encontrado tanto na placenta quanto no feto. Já a trissomia confinada à placenta é ainda mais rara e é frequentemente identificada na região placentária com um feto estruturalmente normal.

As anormalidades que podem ser visualizadas ao ultrassom pré-natal na trissomia confinada à placenta são inespecíficas e, portanto, só contribuem para a suspeita de se estar diante de uma anormalidade cromossômica. Pode-se visualizar um feto com restrição do crescimento intrauterino, defeitos cardíacos congênitos e hérnias diafragmáticas congênitas. A ultrassonografia serve não apenas para investigar as alterações fetais, mas também para auxiliar nos exames de biópsia de vilos coriais e amniocentese em que se coletam amostras fetais para análise citogenética. Na suspeita de alterações cromossômicas, exames de ultrassom seriados são necessários para o acompanhamento da gestação.

O presente artigo teve como objetivo relatar um caso de trissomia confinada à placenta e o desfecho pós-natal.

PALAVRAS-CHAVE: TRISSOMIA DO 16, DIAGNÓSTICO, ULTRASSOM, ULTRASSONOGRAFIA PRÉ-NATAL, AMOSTRA DA VILOSIDADE CORIÔNICA, ANÁLISE CITOGENÉTICA.

ABSTRACT

The trisomy of chromosome 16 is a rare disease. In most pregnancies with this disease, the accessory chromosome can be found in both the placenta and the fetus. Trisomy confined to the placenta is even rarer and is often identified in the placental region with a structurally normal fetus. Abnormalities that can be visualized at prenatal ultrasound in trisomy confined to the placenta are nonspecific and only contribute to have a suspicion about the presence of a chromosomal abnormality. A fetus with intrauterine growth restriction, congenital heart defects and congenital diaphragmatic hernias can be visualized. Ultrasonography serves not only to investigate fetal changes, but also to aid in chorionic villus sampling and amniocentesis to collect fetal samples for cytogenetic analysis. In suspected chromosomal abnormalities, serial ultrasound examinations are necessary to follow up the pregnancy.

The present article aimed to report a case of trisomy confined to the placenta and the postnatal outcome.

KEYWORDS: TRISOMY 16, DIAGNOSIS, ULTRASOUND, PRENATAL ULTRASOUND, CHORIONIC VILLUS SAMPLE, CYTOGENETIC ANALYSIS

INTRODUÇÃO

O cromossomo 16 abrange mais de 90 milhões de blocos de DNA e representa quase 3% de todo o DNA presente nas células. Ele contém cerca de 800 a 900 genes que fornecem instruções para a formação de proteínas.¹

A trissomia do 16 é uma aberração cromossômica que ocorre em cerca de 2% dos abortos de primeiro trimestre. Na maioria das gestações, esse cromossomo acessório está

presente tanto no feto quanto na placenta.²

Ela foi descoberta após a análise de produtos de abortamento espontâneo. Mais tarde ficou evidenciado que a trissomia do 16 é uma das aberrações cromossômicas que mais contribui para o abortamento espontâneo no primeiro trimestre.³

Os primeiros estudos realizados para análise da trissomia do 16 foram conduzidos na década de 60 em nascidos vi-

1. Schola Fértil
2. Universidade Federal de Goiás
3. Maternidade Dona Íris

Endereço para correspondência:
Waldemar Naves do Amaral
E-mail: waldemar@sbus.org.br

vos.⁴ Na década de 80, entretanto, os cientistas começaram a investigar os natimortos também e, com isso, foi possível investigar ainda mais os efeitos da trissomia completa. O estudo do cariótipo por meio da análise celular do líquido amniótico foi a primeira estratégia para detectar os casos de trissomia do 16. Nos dias atuais, a depender da idade gestacional, utiliza-se muito a biópsia do viló corial e, caso necessário, complementa-se com a amniocentese.⁵

Há indicação que a primeira amniocentese foi realizada em 1877. O local exato da punção era determinado somente pela palpação externa do abdômen. A introdução da amniocentese guiada pela ultrassonografia foi realizada pela primeira vez em 1972.⁶

A trissomia completa do 16 é incompatível com a vida e, portanto, incurável. Os fetos com trissomia completa do 16 são abortados durante o primeiro trimestre gestacional ou morrem pouco tempo após o nascimento. Já a trissomia do 16 em mosaico geralmente, não requer intervenção porque os defeitos são mínimos, na maioria das vezes.⁷⁻⁹

Alguns estudos apontam que se a trissomia do 16 é diagnosticada pela biópsia do viló corial ou amniocentese, provavelmente o feto não seja portador da trissomia completa do 16 e, mais provavelmente, tenha a trissomia em mosaico do 16 ou essa trissomia esteja confinada à placenta.¹⁰ Estudos apontam que a trissomia confinada à placenta nem sempre têm um desfecho fatal. Não obstante, o achado da trissomia do 16 confinada à placenta nem sempre pode ser considerado benigno, pois ela pode estar associada a um crescimento uterino retardado, defeitos cardíacos, hérnias diafragmáticas congênitas, hipospádia e atraso no desenvolvimento global.^{2,10-12}

Considerando que a trissomia do 16 é um grande desafio diagnóstico e que a trissomia em mosaico confinada à placenta é frequentemente encontrada com um feto estruturalmente normal, o presente artigo teve como objetivo relatar um caso de trissomia do 16 diagnosticada no primeiro trimestre gestacional e o desfecho pós-natal em que ficou evidenciado, por dois cariótipos pós-natais, a não confirmação da trissomia devido, provavelmente, a estar confinada à placenta.

RELATO DO CASO

CVF, 37 anos, G3P2A0, apresentou-se para a primeira ultrassonografia obstétrica de 1º trimestre em 16/06/2016 e não foi possível verificar a presença de embrião nesse momento. A paciente voltou em 30/06/2016 para nova ultrassonografia e o embrião foi identificado. Batimentos cardíacos fetais de 148bpm e CCN de 18mm, com movimentos rápidos. Em 15/07/2016 a paciente fez nova ultrassonografia de 1º trimestre e, nesse momento, verificou-se que o embrião, então com 10 semanas \pm 4 dias, apresentava edema subcutâneo generalizado, CCN de 33mm e 180bpm. Quando voltou em 25/07/2016 para ultrassonografia de acompanhamento verificou-se que o feto apresentava TN aumentada (5,2mm), 174bpm e CCN de 53mm (Fig. 1).



Figura 1: Ultrassonografia de 1º trimestre em que pode se visualizar o aumento da TN.

Solicitou-se exame de cariotipagem fetal. O material foi colhido por meio de biópsia do viló corial em 29/07/2016, sem intercorrências. O resultado da cariotipagem fetal foi presença de 47 cromossomos nas células analisadas, feto do sexo feminino e o cromossomo adicional identificado foi o n.º 16 (47, XX, +16 – padrão 400/600 bandas) (Fig. 2).

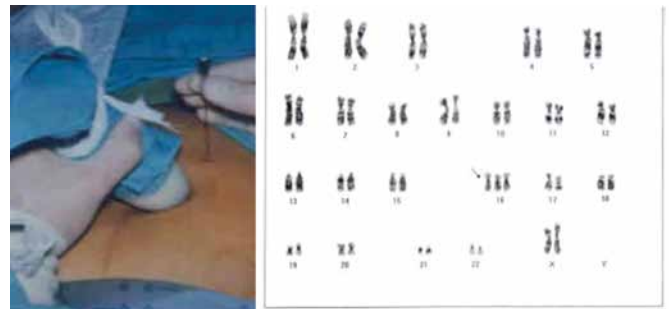


Figura 2: Biópsia do viló corial (esquerda) e resultado do exame de cariótipo fetal.

Houve deslocamento placentário e sangramento em 23/12/2016 e a paciente foi submetida à cesariana estando na 33ª semana gestacional. A bebê nasceu com 1,545 kg e foi para a UTI neonatal. Perdeu peso, mas recebeu alta quando o peso atingiu 1,800 kg e está em casa.

A bebê fez outros dois cariótipos após o nascimento e o resultado foi normal, ou seja, sem trissomia. No momento da escrita desse trabalho a bebê encontra-se com 5kg e bem. Foi realizado exame de hibridação genômica comparativa e está aguardando o resultado.

DISCUSSÃO

A trissomia do 16 em mosaico confinada à placenta é uma doença rara. Estudo publicado em 1990 observou a presença dessa doença em 1 a 2% dos nascidos vivos¹³. Ela

pode apresentar-se de três formas distintas (tipos I a III), a depender da origem e das linhagens placentárias celulares envolvidas. Em zigotos diploides, a linhagem celular trissômica na trissomia confinada à placenta pode resultar de uma duplicação mitótica de um cromossomo em uma linhagem celular placentária específica (trofoblasto ou estroma coriônico) dando origem à TCP tipo I ou II. O resgate de um zigoto trissômico devido à perda por um erro mitótico pós-zigótico nas células progenitoras embrionárias leva a uma expressão de linhagem celular trissômica em ambas as linhagens placentárias e é chamada, portanto, TCP tipo III.¹³

Importante ressaltar que um estudo publicado em 2010 que avaliou os resultados das gestações em que foram identificados mosaicismos confinados à placenta verificou que o tipo de mosaicismo influencia nos resultados pós-natais. Fetos acometidos pelo tipo 2 não apresentaram problemas no desenvolvimento fetal, já naqueles em que foi identificado o tipo 3 houve mais partos pré-termo, baixo peso ao nascer e outros resultados adversos.¹⁴ No presente caso foi verificado que a bebê nasceu pré-termo e com baixo peso, necessitando ser internada na UTI neonatal. Entretanto, no momento encontra-se em casa e pesando 5kg.

Testes pré-natais não invasivos, tais como o teste pré-natal não invasivo em sangue materno (NIPT), DNA fetal livre (cffDNA) no plasma da gestante etc., têm sido amplamente utilizados para triagem de aneuploidias desde 2011. Embora esses testes sejam altamente sensíveis e específicos, resultados falso-positivos podem ocorrer. Uma causa importante de resultados falso-positivos é o mosaicismo confinado à placenta (MCP). Isso pode ocorrer por meio de um evento de não disjunção mitótica ou por causa de um resgate de aneuploidia. O MCP geralmente está associado a resultados normais do feto, mas tem sido associado também a restrição do crescimento intrauterino, perda gestacional ou morte perinatal em alguns casos.¹⁵

Do mesmo modo, os testes invasivos guiados por ultrassom, tais como a biópsia do viló corial ou amniocentese, para excluir anormalidades cromossômicas também pode apresentar falso-positivos, principalmente se o feto foi diagnosticado com alguma alteração cromossômica pela biópsia do viló corial. A presença de uma trissomia confinada à placenta pode levar a resultados falsos-positivos. Por isso, após um diagnóstico de trissomia do 16 em amostra coletada por biópsia do viló corial, faz-se necessário realizar amniocentese e análise por FISH (fluorescent in situ hybridization).¹⁵

No caso em discussão foram realizados dois cariótipos pós-natais que não identificaram a presença de trissomia do 16. E amostras de sangue foram enviadas para análise pela técnica de hibridização genômica comparativa e, no momento da escrita desse artigo ainda não se teve acesso ao resultado.

No exame pré-natal, as alterações identificadas que levantaram a suspeita de se estar diante de uma anomalia cromossômica foram o edema fetal na 10ª semana gestacional e a TN de 5,2 mm na 12ª semana gestacional, além do cres-

cimento uterino do feto. Essas alterações não são exclusivas da trissomia do 16, mas já sinalizam para uma necessidade de um acompanhamento seriado da paciente no sentido de orientar a conduta do médico assistente.

REFERÊNCIAS

1. National Library of Medicine (NLM). Chromosome 16. Genet Home Ref. 2013. Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/16>. Acesso em 30/04/2017.
2. Kontomanolis EN, Lambropoulou M, Georgiadis A, Gramatikopoulou I, Deftereou TH, Galazios G. The challenging trisomy 16: A case report. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012;39(3):412-3.
3. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 Mosaicism: a review. *Am J Med Genet*, 1998; 79: 121-33.
4. Lewis F, Hyman J, Mactaggart M, Poulding R: Trisomy of autosome 16. *Nature* 1963;199:404.
5. Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13: 493-504.
6. Woo J. A short history of amniocentesis, fetoscopy and chorionic villus sampling. <http://www.ob-ultrasound.net/amniocentesis.html>. Acesso em 23/04/2017.
7. Jia CW, Wang L, Lan YL, Song R, et al. Aneuploidy in early miscarriage and its related factors. *Chin. Med. J.* 2015; 128: 2772-6.
8. Langlois S, Yong PJ, Yong SL, Barrett I, Kalousek DK, Miny P, Exeler R, Morris K, Robinson WP. Postnatal follow-up of prenatally diagnosed trisomy 16 mosaicism. *Prenat Diagn* 2006; 26: 548-58.
9. Rolnik DL, Carvalho MHBd, Catelani ALPM, Pinto APAR, Lira JBG, Kusagari NK, et al. Cytogenetic analysis of material from spontaneous abortion. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2010;56(6):681-3.
10. Wolstenholme J. Trisomy 16 mosaicism, confined placental mosaicism and UPD16mat. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease.* Springer Berlin Heidelberg, 2009; 2114-15.
11. Moradkhani K, Puechberty J, Blanchet P et al. Mosaic trisomy 16 in a fetus: the complex relationship between phenotype and genetic mechanisms. *Prenat Diagn* 2006; 26:1179-82.
12. Stavropoulos DJ, Bick D, Kalousek DK. Molecular cytogenetic detection of confined gonadal mosaicism in a conceptus with trisomy 16 placental mosaicism. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1912-14.
13. Kalousek DK, Vekemans M: Confined placental mosaicism. *J Med Genet* 1996, 33:529-33.
14. Toutain J, Cabeau-Gaüzere C, Barnette T, Horovitz J, Saura R. Confined placental mosaicism and pregnancy outcome: a distinction needs to be made between types 2 and 3. *Prenat Diagn* 2010; 30: 1155-64.
15. Mardy A, Wapner RJ: Confined placental mosaicism and its impact on confirmation of NIPT results. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2016; 172: 118-22.