

# MARCADORES ULTRASSONOGRÁFICOS MENORES DE CROMOSSOMOPATIAS

SOFT ULTRASOUND MARKERS OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

MARCOS FARIA & HEVERTON PETTERSEN

Na prática obstétrica, tem se tornado cada vez mais comum o recebimento de laudos ultrassonográficos atestando que o feto apresenta-se com boas condições de crescimento, anatomia e atividade; porém com a observação de visibilização de um foco ecogênico (“golf Ball”), hidronefrose leve, cisto de plexo coroide, intestino hiperecogênico ou fêmur curto. A frase “porém foi observada a presença de...” cria no casal o sentimento de alerta sendo que a grande maioria procura informações rápidas, não restando outra opção a não ser a internet (diga-se de passagem que grande parte dessas informações é colocada de forma inadequada). A partir do momento que nos textos exibidos existe uma correlação entre alguns sinais ultrassonográficos e cromossomopatias, está pronto o ambiente para que o casal se desespere e passe a acreditar que o seu futuro filho seja portador de uma anomalia física ou uma cromossomopatia. Devido à crescente incidência desses achados, é importante que o obstetra assistente tenha um conhecimento básico a respeito do assunto para que possa orientar de forma adequada o casal.

A partir da década de 80, vários achados ultrassonográficos foram correlacionados com cromossomopatias, sendo estes achados denominados marcadores ultrassonográficos de cromossomopatias. Estes marcadores podem ser: 1) Uma malformação fetal (cardiopatia, holoprosencefalia, estenose duodenal, etc.); 2) Um sinal fenotípico (braquicefalia, fêmur curto, clinodactilia, etc) ou ainda, 3) Simplesmente um sinal ultrassonográfico que não corresponda à malformação ou sinal fenotípico (foco ecogênico, intestino hiperecogênico, etc.). Devemos lembrar que estes marcadores aparecem com uma frequência maior no grupo de fetos com cromossomopatias, mas também podem estar presentes em fetos com o cariótipo normal.

Com o passar do tempo, estes marcadores foram classificados em marcadores maiores ou menores de acordo com a sua correlação com cromossomopatias. Marcadores maiores são

aqueles que estão fortemente associados à cromossomopatias ou estatisticamente falando, aqueles que possuem um valor preditivo positivo (VPP) elevado, entendendo-se por VPP o percentual de fetos com cromossomopatias dentre aqueles que apresentam o marcador ultrassonográfico. Dessa forma, são marcadores maiores a holoprosencefalia (VPP=40%), cardiopatias (se isolada VPP = 5,0%; se associada VPP = 30-50%), a estenose duodenal vista como imagem em “dupla bolha” no exame ultrassonográfico (VPP = 40-50%). Marcadores menores são aqueles que quando isolados estão fracamente associados a cromossomopatias, ou seja, o VPP é baixo. (< 1,0%) Como o objetivo de nosso texto é abordar os marcadores menores, daremos maior ênfase a estes sinais.

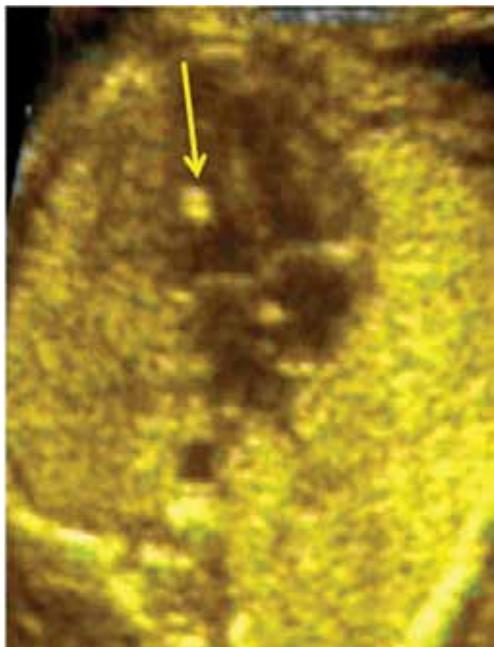
Podemos então definir como marcadores ultrassonográficos menores aqueles marcadores que isoladamente possuem um baixo VPP para cromossomopatias. Estes marcadores aparecem em uma frequência maior nos fetos com cromossomopatias, porém aparecem em uma frequência razoável na população geral (0,5 a 15%). Na grande maioria das vezes estes marcadores não possuem nenhum significado patológico. A literatura descreve como marcadores menores: foco ecogênico (“golf Ball”), hidronefrose leve, cisto de plexo coroide, intestino hiperecogênico, fêmur curto, ventriculomegalia “boderline” e separação coroidal (distância entre o plexo coroide e a parede mediana do corno posterior do ventrículo lateral > 3,0mm). Abordaremos aqui aqueles que aparecem com maior frequência nos laudos ultrassonográficos.

**FOCO ECOGÊNICO (GOLF BALL):** É uma imagem hiperecogênica observada dentro das câmaras ventriculares do coração fetal. Pode aparecer como imagem única ou múltipla nos ventrículos esquerdo (mais frequente), direito ou ambos. Estudos anatomopatológicos mostram que esta imagem é derivada da calcificação de pontos nas cordoalhas tendíneas das válvulas átrio-ventriculares. O diagnóstico diferencial principal é com rabdomioma (tumor cardíaco mais frequente, localizado nas paredes cardíacas e associado à tuberculose esclerosa em 50% dos casos). Em levantamento realizado na literatura, foram observados 2.186 casos de foco ecogênico entre 75.762 fetos, dando uma prevalência de 2,9% dos fetos. Quando foi avaliado o risco de cromossomopatias, observou-se que os casos onde o foco ecogênico era isolado em gestante com baixo risco para cromossomopatias (idade < 35 anos, translucência nucal normal, teste bioquímico normal, ultrassonografia morfogenética normal), o risco de anomalia cromossômica foi bem baixo (VPP = 0,5%). Porém quando havia outro marcador ultrassonográfico associado ao foco ecogênico ou

GENNUS – NÚCLEO DE MEDICINA FETAL,  
BELO HORIZONTE-MG

CORRESPONDÊNCIA:  
HEVERTON PETTERSEN  
CLINICA ORIGEN – AV DO CONTORNO 7747  
LOURDES – BELO HORIZONTE, M.G  
EMAIL: CLINICAORIGEN@GMAIL.COM

a gestante era considerada de alto risco para cromossomopatias (idade > 35 anos, translucência nucal anormal, teste bioquímico anormal, ultrassonografia morfogenética anormal) o risco de anomalia cromossômica foi elevado (VPP = 18%). Quando o "golf Ball" está associado à cromossomopatias, as trissomias dos cromossomos 21 e 13 são as mais frequentes.

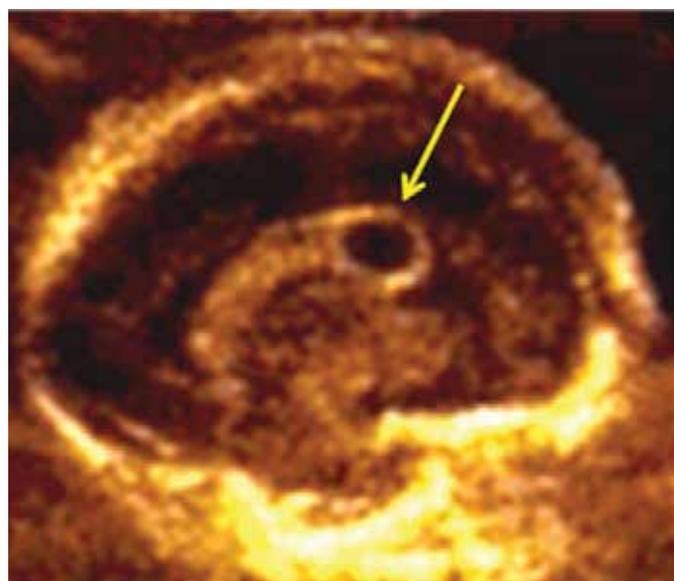


**HIDRONEFROSE LEVE:** É o aumento da pelve renal > a 4,0mm antes de 32 semanas de gestação e > 7,0mm após 32 semanas (Coterville, 1991). A hidronefrose pode ser classificada em leve (quando somente a pelve renal está dilatada), moderada (quando existe dilatação dos cálices renais tornando-os visíveis à ultrassonografia) e grave (quando a pelve e os cálices renais estão tão dilatados que se tornam indistinguíveis, formando imagem côncava no parênquima renal). O quadro de hidronefrose pode ser progressivo, dependendo de sua etiologia (atraso no desenvolvimento neuromuscular dos ureteres, obstrução na junção uretero-pélvica, refluxo vésico-ureteral). A hidronefrose considerada como marcador menor é aquela que se mantém como leve e estável. Em levantamento realizado na literatura, foram observados 2.894 casos de hidronefrose entre 807.775 fetos, dando uma prevalência de 0,4% dos fetos. Quando foi avaliado o risco de cromossomo-



patias, observou-se que os casos onde a hidronefrose era isolada em gestante com baixo risco para cromossomopatias (idade < 35 anos, translucência nucal normal, teste bioquímico normal, ultrassonografia morfogenética normal), o risco de anomalia cromossômica foi baixo (VPP = 0,5%). Porém quando havia outro marcador ultrassonográfico associado à hidronefrose ou a gestante era considerada de alto risco para cromossomopatias (idade > 35 anos, translucência nucal anormal, teste bioquímico anormal, ultrassonografia morfogenética anormal) o risco de anomalia cromossômica foi elevado (VPP = 14%). Quando a hidronefrose está associada à cromossomopatias, a trissomia do cromossomo 21 é a mais frequente.

**CISTO DE PLEXO Coroide (CPC):** É a presença de imagem cística > 3,0mm dentro da estrutura do plexo coroide. Os CPC podem ser unilaterais ou bilaterais, único ou múltiplo. Em geral são observados entre 16-22 semanas e raramente persistem após 26 semanas de gestação. Ocorrem devido a uma obstrução dos canalículos do plexo coroide e não estão associados à ventriculomegalia ou lesão do tecido cerebral. Em levantamento realizado na literatura, foram observados 5.618 casos de CPC entre 586.680 fetos, dando uma prevalência de 1,0% dos fetos. Quando foi avaliado o risco de cromossomopatias, observou-se que os casos onde o CPC era isolado em gestante com baixo risco para cromossomopatias (idade < 35 anos, translucência nucal normal, teste bioquímico normal, ultrassonografia morfogenética normal), o risco de anomalia cromossômica foi baixo (VPP = 0,5%). Porém quando havia outro marcador ultrassonográfico associado ao CPC ou a gestante era considerada de alto risco para cromossomopatias (idade > 35 anos, translucência nucal anormal, teste bioquímico anormal, ultrassonografia morfogenética anormal) o risco de anomalia cromossômica foi elevado (VPP = 15%). Quando o CPC está associado à cromossomopatias, a trissomia do cromossomo 18 é a mais frequente.



**INTESTINO HIPERECOGÊNICO:** A imagem do intestino é considerada hiperecogênica quando a ecogenicidade do intestino é igual àquela dos ossos da pelve fetal. Além de estar

associado à cromossomopatias, o intestino hiperecogênico pode estar associado a hemorragias intra-amnióticas, fibrose cística (doença autossômica recessiva), infecções fetais e restrição de crescimento. Diferentemente dos marcadores menores anteriores onde os estudos são mais consistentes, aqui os resultados são mais contraditórios e o número de estudos prospectivos são reduzidos e envolvem poucos casos. Dessa forma a literatura mostra claramente que existe uma correlação entre intestino hiperecogênico e cromossomopatias, porém a força dessa correlação ainda não está bem estabelecida. Em limitado número de casos descritos na literatura, 57 entre 5.390 fetos (prevalência de 1,1%), o risco de cromossomopatias para intestino hiperecogênico isolado em gestante com baixo risco para cromossomopatias (idade < 35 anos, translucência nucal normal, teste bioquímico normal, ultrassonografia morfogenética normal) foi de 1,8% (VPP), maior do que aqueles relatados anteriormente para "golf Ball", hidronefrose leve e CPC (0,5%). Quando havia outro marcador ultrassonográfico associado ao intestino hiperecogênico ou a gestante era considerada de alto risco para cromossomopatias (idade > 35 anos, translucência nucal anormal, teste bioquímico anormal, ultrassonografia morfogenética anormal) o risco de anomalia cromossômica foi bem mais elevado (VPP = 28%). Dessa forma, de uma maneira menos conservadora, a maioria dos autores sugere que diante de um caso de intestino hiperecogênico o estudo de cariótipo seja realizado. Quando o intestino hiperecogênico está associado à cromossomopatias, a trissomia do cromossomo 21 é a mais frequente.



**FEMUR CURTO:** Considera-se fêmur curto quando o comprimento do fêmur está significativamente abaixo do esperado para a idade gestacional. A literatura descreve várias formas de classificá-lo como abaixo do normal (abaixo do 5º percentil para idade gestacional, relação comprimento do fêmur/diâmetro biparietal menor que 1,5 desvio-padrão, relação comprimento observado/ comprimento esperado do fêmur < 0,91). Essa variedade no critério diagnóstico associada a variabilidade biométrica que cada população possui faz com que resultados diferentes sejam obtidos nos diversos trabalhos descritos. Não podemos esquecer que ao considerarmos as curvas de normalidade, 5,0%

da população normal será diagnosticada como fêmur curto. Pappageourghio (2008) observou que 47% dos casos descritos como fêmur curto isolado eram constitucionais. Em levantamento realizado na literatura, foram observados 970 casos de fêmur curto entre 17.630 fetos (prevalência de 5,5%; esperada de acordo com a curva de normalidade). Entre 129 fetos com fêmur curto isolado em gestantes de baixo risco para cromossomopatias (idade < 35 anos, translucência nucal normal, teste bioquímico normal, ultrassonografia morfogenética normal), não foram observados casos de cromossomopatias. Porém quando havia outro marcador ultrassonográfico associado ao fêmur curto ou a gestante era considerada de alto risco para cromossomopatias (idade > 35 anos, translucência nucal anormal, teste bioquímico anormal, ultrassonografia morfogenética anormal) o risco de anomalia cromossômica foi elevado (VPP = 30%). Quando o fêmur curto está associado à cromossomopatias, a trissomia do cromossomo 21 é a mais frequente.



Considerando a discussão acima, fazemos algumas considerações com relação à conduta frente ao diagnóstico de um marcador menor. Lembramos que a maioria dos diagnósticos de marcadores menores está associada a fetos normais e dessa forma, inicialmente a gestante deve ser tranquilizada com esta informação. Porém todas as gestantes em que o exame ultrassonográfico identificar um marcador menor devem ser avaliadas por um especialista em medicina fetal. Somente um exame detalhado da anatomia fetal com objetivo de identificar não só as anomalias estruturais, mas também sinais fenotípicos e sinais ultrassonográficos, são capazes de identificar os fetos com marcador menor isolado ou associado. Isto não interfere de forma significativa na conduta pré-natal de rotina visto que somente 0,5 a 5,0% (prevalências dos marcadores menores mais frequentes) seriam encaminhados para um serviço especializado.

Além disso, a orientação quanto ao risco de anomalias cromossômicas depende também da avaliação dos demais fatores de risco e exames já realizados pela gestante (idade materna, medida da translucência nucal, teste bioquímico, ultrassonografia morfogenética terciária). A orientação quanto à necessidade de realizar um exame invasivo para determinação do cariótipo fetal deve

ser realizada por um especialista visto que um risco definido de cromossomopatias, não somente uma definição de alto ou baixo risco, deva ser passado para o casal. O procedimento invasivo não é isento de risco com taxa de abortamento pós procedimento de 0,5-1,0%, e as gestantes não devem realizá-lo sem uma real necessidade.

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson N & Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 354-8.
- Bornstein E, Barnhard Y, Donnenfeld A, Ferber A, Divon M. The risk of a major trisomy in fetuses with pyelectasis: the impact of an abnormal maternal serum screen or additional sonographic markers. *Am J Obst Gyn* 2007;196: 24-6
- Chitty LS, Chudleigh P, Wright E, Campbell S, Pembrey M. The significance of choroid plexus cysts in an unselected population: results of a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:391-7.
- Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides KH. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 132-5.
- Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 507-11.
- Sohl B, Scioscia A, Budorick N, Moore T. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obst Gyn* 1999;181: 898-903.