

# GÊMEOS DIZIGÓTICOS CONCORDANTES PARA MIELOMENINGOCELE – RELATO DE CASO

## CONCORDANT DIZYGOTIC TWINS FOR MYELOMENINGOCELE – CASE REPORT

LUCIANE VIEIRA<sup>1,2</sup>, VANESSA PETERSEN<sup>2</sup>, FERNANDA ALTMANN<sup>2</sup>, JULIANA CHINELATO<sup>2</sup>, BIBIANA DE BORBA TELLES<sup>2</sup>, RODRIGO BATISTI<sup>2</sup>

### RESUMO

*Os defeitos do fechamento do tubo neural são o segundo defeito mais observado ao nascimento, com uma incidência de 1:1000 nascidos-vivos. Nosso objetivo foi descrever gêmeos dizigóticos concordantes para mielomeningocele, uma associação considerada rara.*

**PALAVRAS-CHAVE:** DEFEITOS DO TUBO NEURAL, MENIGOMIEOLOCELE, DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL, GÊMEOS, GÊMEOS DIZIGÓTICOS.

### ABSTRACT

*Neural tube defects are the second most frequently observed defect at birth, with an incidence of 1:1,000 live births. Our aim was to describe dizygotic concordant twins for myelomeningocele, an association considered rare.*

**KEYWORDS:** NEURAL TUBE DEFECTS, MENINGOMYELOCELE, PRENATAL DIAGNOSIS, TWINS, DIZYGOTIC TWINS.

### INTRODUÇÃO

Gestações múltiplas passaram a ser mais frequentes nas últimas três décadas, devido ao maior uso da tecnologia de reprodução assistida e à ocorrência das gestações em uma idade mais avançada<sup>1</sup>.

As gestações gemelares podem ser divididas e classificadas quanto à sua zigosidade e à sua corionicidade. A zigosidade se refere ao tipo de concepção. Se os gêmeos são oriundos da fertilização de dois espermatozoides e dois óvulos, eles são gêmeos chamados de dizigóticos ou fraternos. Gêmeos monozigóticos ou idênticos são observados quando há fertilização de um espermatozoide e um óvulo, com formação de um zigoto que, então, sofre clivagem, formando gêmeos. Na concepção espontânea, os gêmeos dizigóticos são mais comuns do que gêmeos monozigóticos, em uma relação de 7:3<sup>2</sup>.

A corionicidade refere-se ao tipo de placentação. Em gestação dizigótica, cada feto possui seu próprio cório e âmnio, ou seja, é uma gestação de gêmeos diamnióticos e dicoriônicos. Na gestação monozigótica, a corionicidade

e a amniocidade são determinados pelo momento da clivagem. Após a ocorrência da fertilização de um óvulo por um espermatozoide, há a formação de um zigoto. Quando há clivagem precoce, antes da formação de blastocisto, ou seja, antes do 4º dia após a fertilização, o resultado são dois blastocistos, com formação de duas placentas, dois amnions e dois fetos (gestação de gêmeos diamnióticos e dicoriônicos). Como o córion forma-se antes do âmnio, se existem dois córions deve haver dois amnions. Em caso de clivagem do zigoto entre o 4º e o 8º dia após a fertilização, o blastocisto já foi formado, e assim, há apenas uma placenta e dois amnions (gêmeos monocoriônicos e diamnióticos). Caso a clivagem ocorra no 8º dia após a fertilização, após a formação do córion e do âmnio, o que se divide é o disco embrionário. Isto leva ao desenvolvimento de uma gestação gemelar monoamniótica e monocoriônica. Se esta separação do disco embrionário é incompleta, no 13º dia de gestação, há formação de gêmeos siameses (gemelaridade imperfeita)<sup>2</sup>.

A incidência de malformações congênicas é considera-

1. Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV)

2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Genética Clínica - UFCSPA/ISCOMPA

Rua: Sarmento Leite, 245/403

Porto Alegre - RS - CEP:90.050-170

E-mail: rfmrosa@gmail.com

velmente aumentada em gestações múltiplas comparada a gestações únicas. Gêmeos monozigóticos apresentam mais defeitos estruturais do que gêmeos dizigóticos e gestações únicas. Dentre todas as anomalias, as que envolvem o sistema nervoso central são consideradas as mais comuns. Dentre elas, encontram-se os defeitos do fechamento do tubo neural (DFTN), como a mielomeningocele<sup>3</sup>.

Assim, nosso objetivo foi descrever um caso raro de gêmeos dizigóticos concordantes para mielomeningocele, cujo diagnóstico foi realizado ainda no período pré-natal.

## RELATO DO CASO

A gestante de 29 anos foi encaminhada ao pré-natal de alto risco com cerca de 20 semanas de gravidez por gemelaridade dicoriônica e diamniótica (com sexos concordantes), hipotireoidismo materno, espinha bífida e malformação de Arnold-Chiari do tipo II nos fetos. Ela negava o uso de suplementação com ácido fólico durante a gravidez. Fazia uso de levotiroxina 75mcg por dia para o hipotireoidismo. A gestação anterior havia evoluído sem intercorrências, com recém-nascido hígido, do sexo feminino, nascido de parto cesáreo. O marido da paciente com 32 anos, era hígido e não consanguíneo. Havia história familiar de defeito de fechamento do tubo neural, no caso, uma irmã do marido com mielomeningocele que faleceu no primeiro mês de vida.

O rastreio ultrassonográfico do primeiro trimestre foi normal. As medidas da translucência nucal foram respectivamente de 1,5mm e de 1,4mm. O exame de ultrassom realizado com 22 semanas de gestação evidenciou, em ambos os fetos, sinal do limão no crânio e cerebelo achatado (sinal da banana), além de mielomeningocele lombossacra. Ventriculomegalia foi verificada inicialmente apenas no segundo gemelar (o diâmetro do ventrículo lateral era de 15mm). Os pesos fetais estimados encontravam-se no percentil 50 (gemelar 1) e no percentil 25 (gemelar 2) (Figura 1). A ecocardiografia fetal dos gêmeos foi normal, sendo que a ressonância magnética fetal confirmou os achados observados na ultrassonografia (Figura 2).

As crianças, dois meninos, nasceram de parto cesáreo, com 38 semanas de gravidez. O primeiro gemelar nasceu pesando 3275g e o segundo gemelar com 2545g. Ambos apresentaram escores de Apgar de 9/9. A avaliação clínica deles confirmou a presença dos achados fetais. A avaliação anatomopatológica das placentas confirmou também que a gestação era dicoriônica e diamniótica. Ambos os bebês apresentavam a mesma tipagem sanguínea (A+). Contudo, estes eram fisicamente diferentes. O exame complementar, através da ultrassonografia cerebral, demonstrou a presença, em ambos os recém nascidos, de sistema ventricular dilatado. A correção da mielomeningocele ocorreu em ambas as crianças no primeiro dia após o nascimento, sendo que foi indicada a colocação de válvula ventrículo peritoneal.

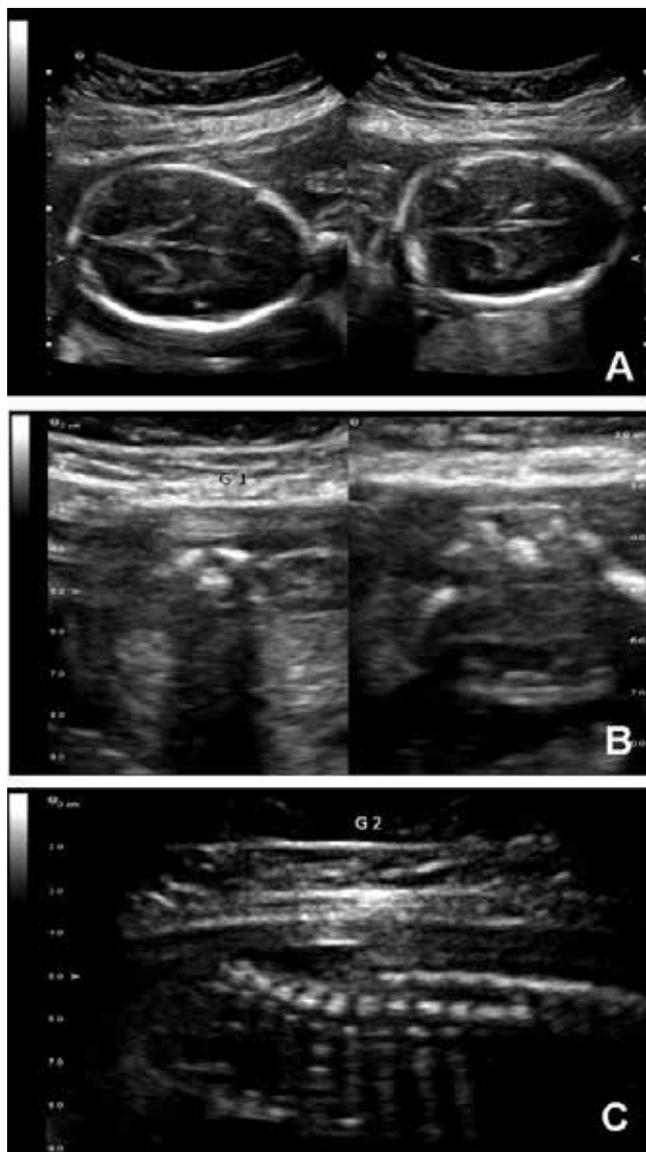


Figura 1. Ultrassom fetal realizado com 22 semanas de gestação mostrando o sinal do limão no crânio (A) e a mielomeningocele lombossacra (B e C) apresentada por ambos os fetos (G1: Gemelar 1 e G2: Gemelar 2).

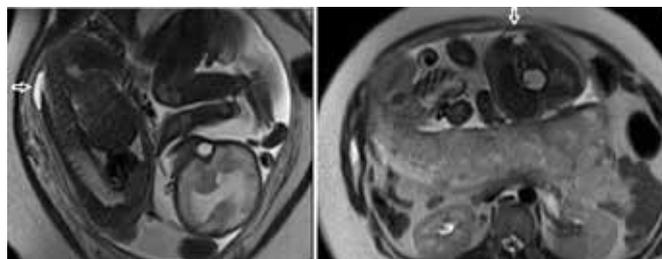


Figura 2. Ressonância magnética fetal evidenciando a mielomeningocele lombossacra, observada através de um corte sagital (imagem à esquerda) e de um corte transverso (à direita) (as setas indicam as localizações das mielomeningoceles).



Figura 3. Aspecto pós-natal das mielomeningoceles apresentadas pelo gemelar 1 (G 1) e pelo gemelar 2 (G 2).

## DISCUSSÃO

A descrição de gêmeos dizigóticos concordantes para mielomeningocele, como observado em nossos pacientes, é considerada bastante rara. Em nossa revisão da literatura, utilizando-se dos bancos de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, identificamos o relato de apenas três casos<sup>4,6</sup>

Em exames ultrassonográficos de gestações gemelares, em caso de observação de diferentes sexos fetais, por definição os gêmeos devem ser dizigóticos e, assim, dicoriônicos. Caso os fetos sejam do mesmo sexo, como em nosso caso, a zigosidade, tal como a corionicidade, não pode ser determinada usando esse critério<sup>2</sup>. Para confirmação da mesma em nosso paciente, foram observados, além de alguns achados ultrassonográficos, a avaliação anatomopatológica da placenta após o nascimento, que confirmou o achado de gestação dicoriônica.

Como colocado antes, crianças provenientes de gestações múltiplas têm maior risco de apresentar defeitos ao nascimento. A gemelaridade tem sido associada com todos os tipos de DFTN. Estudos com gêmeos, embora geralmente baseados em bancos de dados muito reduzidos, mostram taxas de concordância para DFTN de 7,7% para gêmeos monozigóticos e de 4%, para dizigóticos. Por outro lado, outros estudos registram taxas de concordância de até 40% para gêmeos monozigóticos<sup>7</sup>.

Os DFTNs representam um grupo comum de malformações congênitas do sistema nervoso central. Eles acometem cerca de 1 a 2 crianças por 1.000 nascimentos. Contudo, sua incidência tem sido descrita como variável entre as diferentes populações. Os DFTNs ocorrem bem inicialmente durante a gravidez, entre a segunda e a sexta semanas de gestação, e são causados por uma falha parcial ou total do fechamento do tubo neural durante a embriogênese. A maioria dos casos apresenta-se na forma de anencefalia ou de espinha bífida<sup>8</sup>. Neste último, inclui-se a mielomeningocele, que é o tipo de

defeito observado em nossos pacientes.

A maioria dos casos de DFTN não são síndrômicos, ou seja, ocorre de forma isolada e apresentam uma etiologia multifatorial<sup>8</sup>. Em relação aos casos síndrômicos, alterações descritas incluem certas anormalidades cromossômicas (em especial as trissomias dos cromossomos 13 e 18, e a triploidia) e algumas doenças gênicas, como a síndrome de Meckel-Gruber. Fatores ambientais relacionados com um aumento do risco para DFTNs incluem geografia, nível socioeconômico, idade materna, dieta materna, diabetes mellitus, obesidade e hipertermia maternas, e exposição a medicamentos, em especial medicações antiepiléticas como o ácido valproico<sup>9</sup>.

Em nosso caso, acreditamos que principalmente dois fatores podem ter corroborado para a concordância para a mielomeningocele em ambos os gemelares. O primeiro, seria a história familiar positiva para DFTN, acometendo um parente bastante próximo (no caso, tio dos gemelares). Por exemplo, a recorrência do risco em irmãos de uma criança com DFTN é de aproximadamente 2 a 5%, representando um aumento em mais de 50 vezes no risco sobre a população geral<sup>10</sup>. O segundo fator seria a não suplementação do ácido fólico, especialmente em uma família com história prévia de DFTN. Sabe-se hoje que esta reduz o risco de ocorrência dos defeitos em até 60 a 70%. Interessantemente, a suplementação na farinha já é realizada de forma rotineira em nosso país. Contudo, apesar da aparente redução do número de casos de DFTN, esta não parece ser capaz de abolir totalmente sua ocorrência. Alguns autores notaram que a fortificação de alimentos com ácido fólico nos Estados Unidos resultou em uma redução significativa da ocorrência de espinha bífida, mas não foi suficiente para abolir os casos completamente. Isso sugere que outros fatores, além da deficiência materna de ácido fólico, estejam envolvidos na etiologia de espinha bífida<sup>9</sup>.

Existe evidência crescente também de que o sexo da criança tem influência sobre o desenvolvimento dos DFTN. Há um excesso de indivíduos do sexo masculino entre os pacientes afetados por lesões espinhais baixas<sup>8</sup>, tal como observado em nossos pacientes.

A possibilidade de uma gestação monozigótica não pode também ser totalmente afastada. Como colocado antes, nesta a corionicidade e a amniocidade são determinadas pelo momento de ocorrência da clivagem do zigoto. Quando esta ocorre precocemente, antes do 4º dia após a fertilização, o resultado é a formação de duas placentas, de dois âmnios e de dois fetos<sup>2</sup>, tal como observado em nosso caso. Por isso, apesar de improvável, até mesmo pela discrepância física entre ambos os bebês, não podemos descartar que a gestação de nossos pacientes possa na verdade ser do tipo monozigótica, o que ajudaria a explicar a concordância das mielomeningoceles entre ambos, pois nestes casos o índice de concordância das malformações é maior.

Assim, a associação observada entre nossos pacientes é considerada rara. Contudo, não podemos excluir a possibilidade de que os fatores descritos previamente possam ter

contribuído para a maior chance de acometimento de ambos os fetos. Eventos relacionados à própria gemelaridade, bem como a fatores genéticos intrínsecos outros não conhecidos também não podem ser descartados.

## REFERÊNCIAS

1. Luke B, Martin JA. The rise in multiple births in the United States: who, what, when, where and why. *Clin Obst Gynecol* 2004;47: 118-133.
2. Mehta TS. Gestação Multifetal. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW et al. *Tratado de ultrassonografia diagnóstica*. 4 ed. Vol. 2, Ed Elsevier; 2012.
3. Grether JK, Nelson KB, Cummins SK. Twinning and cerebral palsy: experience in four northern California counties, births 1983 through 1985. *Pediatrics* 1993;92: 854-858.
4. Das G, Aggarwal A, Faridi MM. Dizygotic twins with myelomeningocele. *Indian J Pediatr*. 2003;70: 265-267.
5. Ugwu RO, Eneh AU. Myelomeningocele in dizygotic twins. *Niger J Clin Pract*. 2009;12: 196-199.
6. Chen CP, Hwu YM, Chen CY, Su YN, Lin TH, Kuo YL, Chern SR, Wang W. Concordant myelomeningocele in dizygotic twins conceived by intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization, and embryo transfer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52: 611-612.
7. Deak KL, Dickerson ME, Linney E, Enterline DS, George TM, Melvin EC, Graham FL, Siegel DG, Hammock P, Mehlretter L, Bassuk AG, Kessler JA, Gilbert JR, Speer MC. Analysis of ALDH1A2, CYP26A1, CYP26B1, CRABP1, and CRABP2 in human neural tube defects suggests a possible association with alleles in ALDH1A2. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005; 73: 868-875.
8. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(9): 724-731.
9. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16: 6-15.
10. Joo JG, Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Csaba A, Szigeti Z, Papp Z. Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn*. 2007; 27: 912-921.