

# 15

## **A GENÉTICA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS**

*ZAN MUSTACCHI*

---



## Capítulo 15

# A GENÉTICA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

ZAN MUSTACCHI

Ao abordar-se o aspecto genético ou a hereditariedade das cardiopatias congênitas, devemos considerar aspectos básicos da genética clínica previamente sabidos, além de considerar o importante papel epidemiológico no aconselhamento genético, visando a determinação dos riscos de ocorrência e recorrência específicos e populacionais destas cardiopatias congênitas.

Ao realizarmos o levantamento da árvore genealógica de uma família, habitualmente a pessoa da família que é interrogada costuma ser definida como “caso-índice”, “probando” ou “propósito” que sempre será indicado com uma seta e a partir desse será realizada a anamnese perguntando-lhe sobre características de irmãos, pais e parentes, dentro do possível tentando um heredograma de no mínimo cinco gerações (*ver Capítulo 7- “Modelos Didáticos Clássicos de Herança”*).

Na Tabela 7.4 do Capítulo 7- “Modelos Didáticos Clássicos de Herança”, onde está caracterizada a simbologia utilizada para a elaboração dos heredogramas, salientamos que o “propósito” na grande maioria das vezes é o afetado, no entanto pode ocorrer, tratar-se do elemento que procurou o aconselhamento genético no intuito de conhecer seus riscos, tendo ou não algum afetado na família.

Nos quadros 7.4, 7.5, 7.6, 7.7 e 7.9 do capítulo “Modelos Didáticos Clássicos de Herança” estão caracterizados modelos clássicos de “pedigrees” (heredogramas) que por suas principais características de distribuição dos afetados ou dos elementos que compõem as diferentes gerações, permitem-nos identificar com grande margem de segurança o provável modelo de herança da família que estamos avaliando.

Das terminologias utilizadas com maior frequência enfatizamos:

1- **Expressividade variada:** Este termo significa que há uma diferença no envolvimento ou no comprometimento clínico ou laboratorial entre indivíduos que possuem a mesma síndrome; portanto entende-se que com grande frequência os sinais fenotípicos pertinentes à caracterização de um determinado síndrome não obrigatoriamente estão presentes na sua totalidade em diferentes portadores;

2- **Penetrância incompleta:** Quando observamos um heredograma com afetados em diferentes gerações, temos um dos principais padrões de evidência que caracterizam uma herança autossômica dominante e esperamos que hajam afetados em todas as gerações do heredograma. No entanto, há frequentemente situações onde uma ou algumas gerações de um mesmo heredograma são “poupadas” e em próxima geração reaparece a expressão dos afetados, esta situação caracteriza que por tratar-se de modelo autossômico dominante e da

ausência da expressão fenotípica em uma determinada geração, e que houve expressão na prole desta última geração que era normal, ocorreu uma penetrância incompleta do gene por não ter manifestado-se e certamente ter passado através daquela geração, que foi considerada “poupada”;

3- **Mutação nova:** Situação resultante de um erro na ocorrência da transmissão de um gene e conseqüentemente é caracterizada por uma expressão clínica de modelo de herança autossômica dominante previamente reconhecida e não identificada na genealogia de pelo menos cinco gerações anteriores, excluindo-se, portanto, a penetrância incompleta do gene e caracterizando, a partir do propósito afetado, que houve uma mutação nova cujo risco populacional de ocorrência é de  $1/10.000.000$  ( $10^{-7}$ ), a recorrência é desprezível e ao considerarmos a prole do propósito afetado, teremos um risco de ocorrência de 50% quando entendermos tratar-se de uma síndrome com penetrância completa. O modelo clássico descrito na literatura é o do nanismo Acondroplásico, que na grande maioria dos casos é filho de pais normais e a partir dele o risco de ocorrência para sua própria prole passa a ser de 50%, enquanto que a recorrência de sua irmandade é desprezível por ter ocorrido uma mutação nova somente no propósito afetado;

4- **Herança mitocondrial:** A observação de comprometimento fenotípico afetando indivíduos de ambos os sexos, mas somente transmitidos por indivíduos do sexo feminino, caracterizam que o modelo de herança foi vinculado por estruturas citoplasmática ou especificamente mitocondriais, visto que o material genético transferido por indivíduos do sexo masculino à sua prole é somente nuclear, portanto cromossômico (a cabeça do espermatozóide penetra no citoplasma do óvulo). Este raro modelo de herança tem um importante envolvimento no metabolismo celular e pode acarretar com maior frequência comprometimento do sistema nervoso central, sistema músculo-esquelético e cardíaco;

5- **Herança poligênica e multifatorial:** As malformações congênitas observadas em alguns heredogramas que não são reconhecidas conforme os modelos de herança Mendeliana, que estão caracterizados na Tabela 15.1, e apresentam uma tendência familiar e cuja incidência de indivíduos afetados está por volta de 2 a 4%, é habitualmente considerada como herança multifatorial e considera-se que necessariamente ocorre uma interação entre fatores ambientais, associados a uma suscetibilidade determinada por efeito de vários genes. Enquanto que a herança poligênica ou quantitativa envolve a expressão fenotípica determinada por vários genes de diferentes locis, onde cada gene exerce um pequeno efeito e este em situação acumulativa dos genes expressa-se com um determinado fenótipo. A herança poligênica é caracterizada por uma ampla gama de fenótipos, com distribuição populacional, onde é evidente a interação entre diferentes genes de diferentes locis com o ambiente e, portanto, apresenta uma expressão clínica variável, como por exemplo o modelo da pressão arterial, da inteligência, da estatura, da cor da pele, que variam em função do ambiente e da genética.

<b>Tabela 15.1: MALFORMAÇÕES ISOLADAS (NÃO SINDRÔMICAS) QUE PODEM INDICAR HERANÇA MULTIFATORIAL OU POLIGÊNICA</b>
<b>Cardíaco</b>
Defeitos do septo atrial
Tetralogia de Fallot
Ducto arterioso patente
Defeito do septo ventricular
<b>Sistema nervoso central</b>
Anencefalia
Raquesquise
Encefalocele
Spina bífida oculta ou não
<b>Genito-urinária</b>
Hipospadias
Agenesia renal
Disgenesia renal
<b>Outras</b>
Fissura lábio-palatal
Luxação congênita do quadril
Pés tortos
Implantação baixa dos pavilhões auriculares

6- **Etiologia ambiental:** O conhecimento embriológico é um tópico importante a ser bem determinado em suas diferentes fases, caracterizadas por momentos embriológicos, onde sistemas diferentes apresentam em desenvolvimento concomitante, que quando expressa-se por desvios fenotípicos da normalidade, dismorfologias, pode ser definido como período ou momento embriopático, Tabela 15.2 (*ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”*). Todo e qualquer agente que possa interferir no desenvolvimento normal do embrião ou do feto é considerado como teratogênico e o potencial desse efeito é habitualmente dependente da dose, do período gestacional em que foi administrado e da própria suscetibilidade materna e fetal. Os principais agentes teratogênicos são determinados por drogas, agentes infecciosos e agentes físicos, conforme Tabela 15.3 e Tabela 15.4. Por exemplo, a cada gravidez de uma mãe diabética insulino-dependente existe 8% de risco fetal de CC, especialmente quando se refere à transposição dos grandes vasos da base. E, cada mãe grávida com fenilcetonúria (PKU) incontrolada tem 10% de risco de uma CC em sua prole.

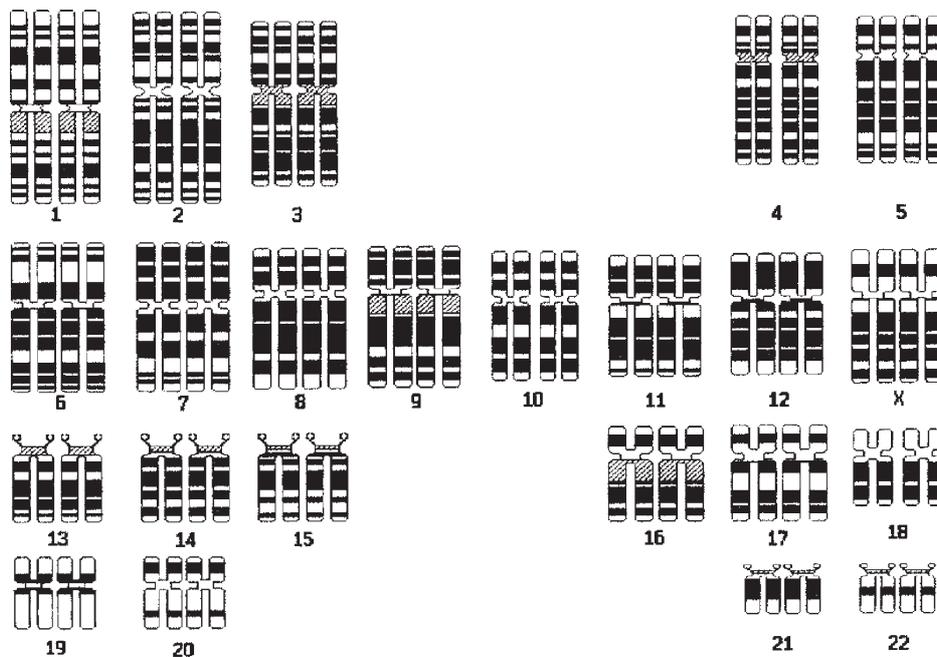
<b>Tabela 15.2: PRINCIPAIS EVENTOS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO DO BEBÊ</b>		
<b>Período</b>	<b>Tempo de concepção</b>	<b>Tamanho do embrião/feto</b>
<b>PRÉ-EMBRIONICA</b>		
Primeira divisão celular	30 horas	
Zigoto distante da cavidade uterina	4 dias	
Implantação (Nidação)	5-6 dias	
Formação do disco bilaminar	12 dias	0,2 mm
Lionização em fêmea	16 dias	
Formação do disco trilaminar e camada primitiva	19 dias	1 mm
<b>PERÍODO EMBRIONICO</b>		
Organogênese.	4-8 semanas	
Cérebro e cordão espinal estão em formação; Primeiro sinal do coração e dos brotos da origem dos membros.	4 semanas	4 mm
Desenvolvimento acelerado de cérebro, olhos, coração e de membros; Início do desenvolvimento do trato respiratório e digestivo.	6 semanas	17 mm
Formação dos dedos e desenvolvimento das orelhas, rins, fígado e musculatura.	8 semanas	4 cm
Fusão palatina.	10 semanas	6 cm
Diferenciação sexual completa.	12 semanas	9 cm
<b>PERÍODO FETAL</b>		
Primeiros movimentos fetais bem definidos	16-18 semanas	20 cm
Abertura palpebral e viabilidade fetal com cuidados especializados	24-26 semanas	35 cm
Ganho rápido de peso devido ao crescimento e acúmulo de gordura; maturação dos pulmões	28 semanas	40 cm
	↓ 38 semanas	↓ 50 cm

<b>Tabela 15.3: DROGAS DE EFEITO TERATOGENICO</b>	
<b>Drogas</b>	<b>Efeitos</b>
Alcool	Defeito cardíaco, microcefalia e características faciais
Cloroquina	Corioretinite e surdez
Dietilbestrol	Malformação uterina e adenocarcinoma vaginal
Lítium	Defeitos cardíacos (anomalia de Ebstein)
Fenitoina	Defeitos cardíacos, fissura palatal e hipoplasia digital
Retinóides	Malformações auriculares, oculares e hidrocefalia
Estreptomina	Surdez
Tetraciclina	Hipoplasia no esmalte dentário e malformações ósseas
Talidomida	Focomiela, malformações cardíacas e auriculares
Ácido valpróico	Defeitos do tubo neural e características faciais
Warfarina	Hipoplasia nasal, anomalias epifisárias

<b>Tabela 15.4: AGENTES TERATOGENICOS INFECCIOSOS</b>	
<b>INFECCÃO</b>	<b>EFEITOS</b>
<b>VIROSES</b>	
Citomegalovirus	Corioretinite, surdez, microcefalia, calcificações periventriculares e comprometimento intelectual
Herpes simples	Microcefalia, cataratas, retinite, defeitos cardíacos e comprometimento intelectual
Varicela zoster	Microcefalia, corioretinite e bridas cutâneo-mucosas
Rubéola	Microcefalia, cardiopatias, catarata, surdez e comprometimento intelectual
<b>BACIOS</b>	
Sífilis	Hidrocefalia ou microcefalia, osteíte, rinites, anomalias cutâneas e comprometimento intelectual
<b>PARASITAS</b>	
Toxoplasmose	Hidrocefalia, microcefalia, cataratas, corioretinite, enoftalmia, surdez, microcalcificações difusas (em céu estrelado) no sistema nervoso central e comprometimento intelectual

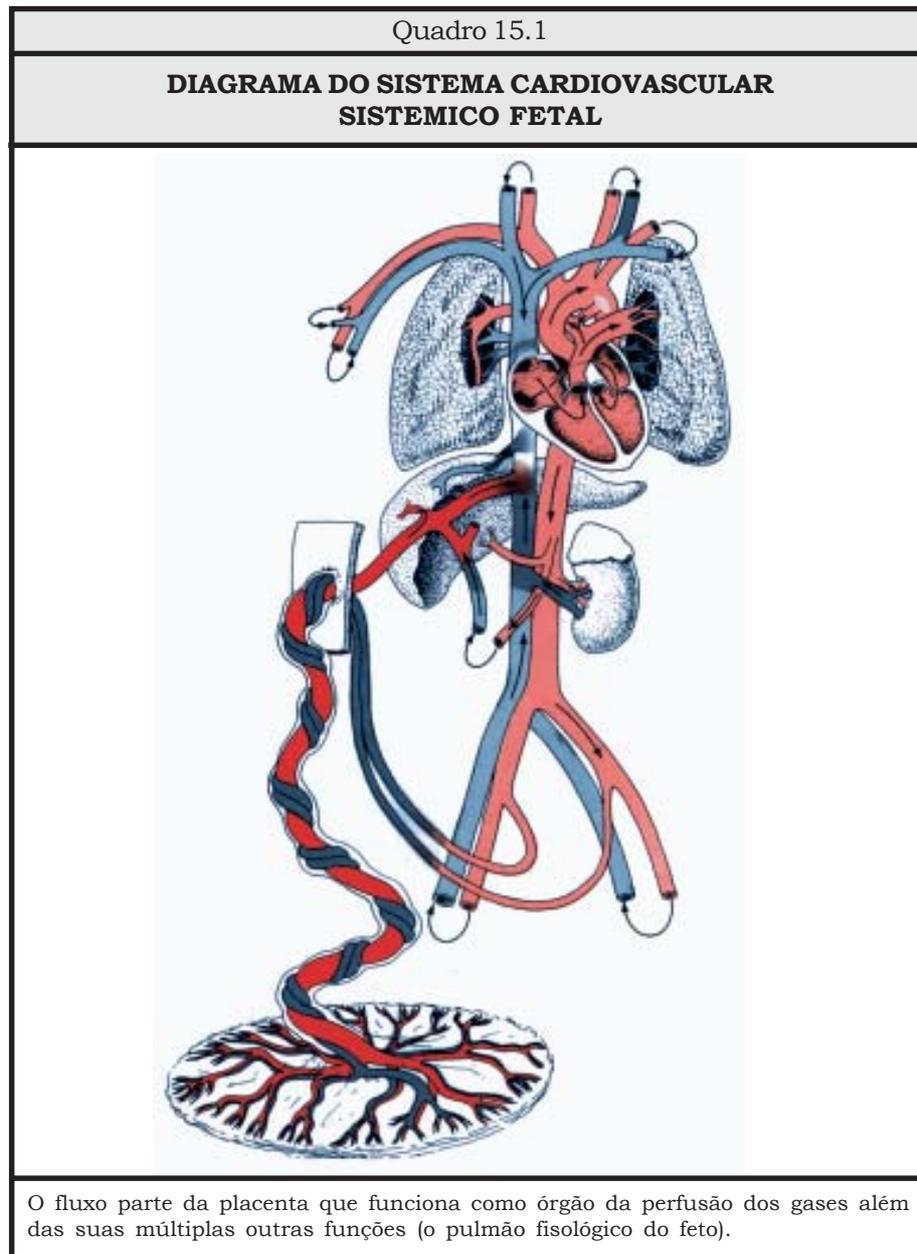
Ao recebermos um laudo do exame citogenético, é importante conseguirmos interpretá-lo, pois a simbologia utilizada é especializada e muito específica, portanto, na Tabela 15.5 observamos que a nomenclatura cromossômica está relacionada com a estrutura do cromossomo e por convenção esse é dividido em regiões e cada uma dessas são subdivididas em bandas numeradas a partir do centrômero, que por sua vez divide o cromossomo em dois braços, curto (p) e longo (q); a partir do tamanho do cromossomo e da localização do seu centrômero esse será dividido em grupos de A a G e a cada grupo, por sua vez, é determinado um número para cada par cromossômico, sempre relacionado com a sua estrutura, conforme a foto montagem (Figura 15.1).

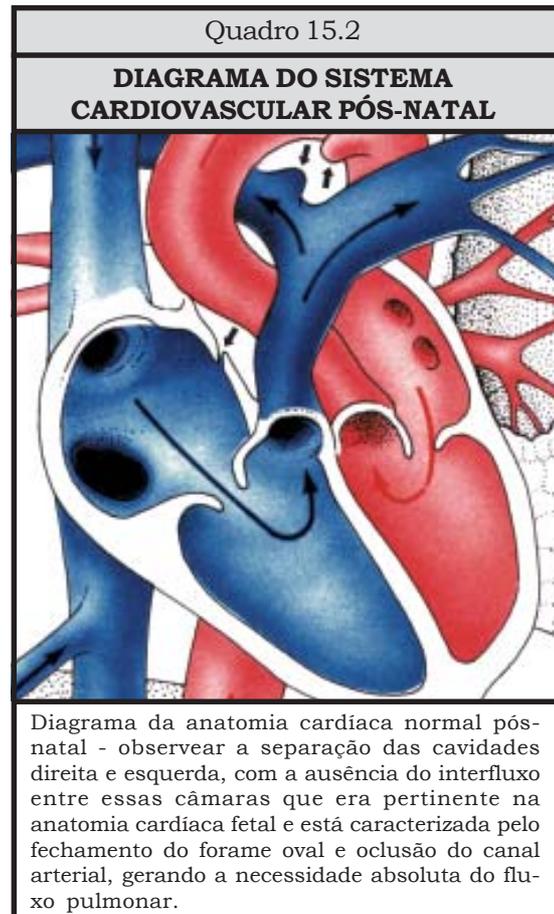
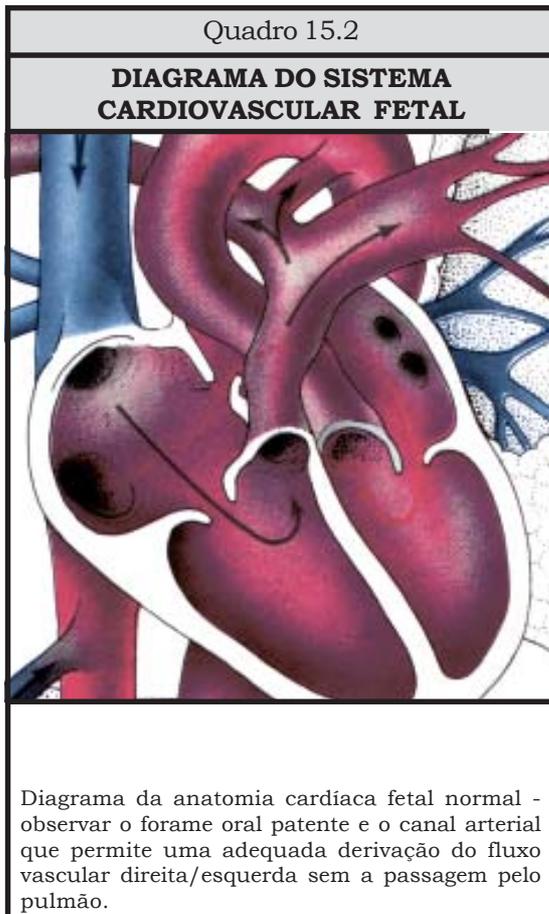
<b>Tabela 15.5:</b>	
<b>ALGUNS SÍMBOLOS UTILIZADOS EM DESCRIÇÃO PARA CARIÓTIPO</b>	
TERMO	EXPLICAÇÃO
p	braço curto
q	braço longo
cen	Centrômero
del	deleção, exemplo: 46, XX, del (1) (q21)
dup	duplicação, exemplo: 46, XY, dup (13) (q14)
i	isocromossomo, exemplo: 46, X, i (Xq)
inv	inversão, exemplo: 46XX, inv (9) (p12q12)
r	anel, exemplo: 46, XX, r (21)
t	translocação, exemplo: 46, XY, t (2;4) (q21;q21)
ter	terminal (extremidade), tipo de braço p ou q, exemplo pter ou qter
/	mosaicismo, exemplo: 46, XY / 47, XXY
+ ou -	sinal este que quando está anterior ao cromossomo, indica ganho ou perda deste cromossomo, exemplo 47, XY +21. E quando está após, indica ganho ou perda de parte deste, exemplo 46, XX, 5 p-



**Figura 15.1:** Associação esquemática com montagem de microfotografias cromossômicas expressando o bandamento de cada par cromossômico.

O sistema cardiovascular começa a desenvolver-se durante a 3ª semana da vida fetal. A formação do sistema cardiovascular ocorre entre a 3ª e 8ª semana; as contrações cardíacas são observadas entre o 21º e o 22º dia gestacional (Quadros 15.1, 15.2 e 15.3). O sistema condutor, que começa a desenvolver-se na 5ª semana, continua diferenciando-se depois do nascimento. A hora mais sensível para distúrbios na formação do sistema cardiovascular é entre o 20º e o 50º dia da vida fetal. A Tabela 15.2 relaciona períodos embriológicos com o tempo de concepção e o tamanho do embrião congênitas, 50% das causas de óbitos por malformações congênitas e 15% dos óbitos infantis. (Ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”).





**Cardiopatias Congênitas (CC):** Ocorrem em aproximadamente de 8-10/1000 nascimentos. Eles são mais comuns em recém-nascidos (27/1000) do que em nascidos vivos (4-8/1000). Aproximadamente 20% dos pacientes com CC possuem mais do que um defeito cardíaco definido como malformação congênita maior (Tabela 15.6), por exemplo um defeito do septo-ventricular com um ductus arterioso patente. É importante considerar que a falta de dados epidemiológicos, principalmente em nosso país, provavelmente dificultam qualquer estudo prospectivo quanto às CC e certamente a ausência de evidentes manifestações clínicas que ocorrem em várias CC, dificultam ainda mais esses estudos; quando consideramos países onde o sistema preventivo e epidemiológico é diferenciado, sabemos que 40 a 50% das cardiopatias são diagnosticadas 1 (uma) semana após o nascimento e o restante após o 1º mês e é importante salientar que muitas CC somente são identificadas em autópsias e consideradas como achados complementares. Aproximadamente 25% (9-45% em vários estudos) dos pacientes com CC tem também outras malformações extra-cardíacas que comumente envolvem o sistema musculo-esquelético (9%), sistema nervoso central (8%), trato urinário ou rins (5%) ou trato gastrointestinal (4%) e 1,8% tem fissura palatina e portanto tem seu comprometimento embriológico antes do 71º dia gestacional. As CC abrangem aproximadamente 25% de todas as malformações congênitas.

<b>Tabela 15.6: EXEMPLOS DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS MAIORES</b>	
<b>SISTEMA E ANORMALIDADE</b>	<b>INCIDÊNCIA POR 1000 NASCIMENTOS</b>
<b>Cardiovascular</b>	10
Defeito do septo ventricular	2.5
Defeito do septo atrial	1
Ducto arterioso patente	1
Tetralogia de Fallot	1
<b>Sistema Nervoso Central</b>	10
Anencefalia	1
Hidrocefalia	1
Microcefalia	1
Spina bifida lombo-sacra	2
<b>Gastro-intestinal</b>	4
Fissura lábio-palatal	1.5
Hernia diafragmática	0.5
Atresia do esôfago	0.3
Ânus imperfurado	0.2
<b>Membros</b>	2
Amputação	0.2
<b>Urogenital</b>	4
Agenesia renal bilateral	2
Rins policísticos (forma infantil)	0.02
Extrofia de bexiga	0.03

As CC são normalmente esporádicas e de etiologia multifatorial (ver Tabelas 15.1 e 15.7). Cerca de 10% estão associadas a síndromes clínicas, 5-8% resultam de anormalidades cromossômicas, de 3-5% são de defeitos gênicos isolados e 2-3% relacionam-se a fatores ambientais. Para defeitos isolados, o risco de recorrência para um afetado da irmandade é de 1-6%. Quando o pai é afetado, o risco de ocorrência é mais alto que 12% e mães afetadas são mais predispostas a terem filhos afetados do que quando os pais são afetados. O risco de recorrência dobra quando o casal é afetado e tem parentesco de primeiro grau, isto é, a consanguinidade é vinculada a um alto risco de recorrência.

<b>Tabela 15.7: ANOMALIAS ASSOCIADAS COM HERANÇA MULTIFATORIAL (HERANÇA POLIGÊNICA)</b>	
<b>MALFORMAÇÃO CONGÊNITA</b>	
Fissura palato/labial	
Luxação congênita do quadril	
Cardiopatia congênita	
Defeito do tubo neural	
Estenose hipertrófica do piloro	
Pés tortos	
<b>DOENÇAS DE INÍCIO TARDIO (EM ADULTOS)</b>	
Diabetes mellitus	
Epilepsia	
Glaucoma	
Hipertensão arterial	
Doença isquêmica do coração	
Esquizofrenia	

Casos em que seja expressada uma CC de caráter hereditário que tenha sido claramente identificada com heredograma onde diagnosticou-se ou não uma síndrome, apresentam um risco maior de recorrência, dependendo do tipo de herança envolvida e assim define-se um risco de 50% para modelo de herança autossômica dominante e 25% para autossômica recessiva. No entanto, os riscos de recorrência de diferentes lesões congênitas do coração com finalidade de aconselhamento genético para irmãos e descendentes, está na Tabela 15.8.

<b>Tabela 15.8: INCIDÊNCIA E RISCO DE RECORRÊNCIA PARA VÁRIOS TIPOS DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS</b>				
<b>RISCO DE RECORRÊNCIA</b>				
<b>Tipo de Comprometimento</b>	<b>Incidência ao Nascimento</b>	<b>Para Irmandade ao Nascimento</b>	<b>Para Irmandade no Diagnóstico Pré-natal</b>	<b>Para Descendência</b>
Defeito de septo interventricular	1 em 400	1 em 25		1 em 25
Defeito de septo inter-atrial	1 em 1000	1 em 33		1 em 33
Ducto arterioso patente	1 em 830	1 em 33		1 em 25
Coartação da aorta	1 em 1600	1 em 50	1 em 15	1 em 50
Estenose aortica	1 em 2000	1 em 50	1 em 28	1 em 33
Canal atrioventricular comum	1 em 2500	1 em 50		?
Drenagem venosa anomala pulmonar total	1 em 5000	?		?
Transposição dos grandes vasos da base	1 em 16000	1 em 50		?
Tetralogia de Fallot	1 em 1000	1 em 33		1 em 25
Truncus arterioso	1 em 6500	1 em 80		-
Doença cianótica complexa do coração			1 em 11	-
Coração esquerdo hipoplásico	1 em 5000	1 em 50		

### **SÍNDROMES QUE APRESENTAM MAIS FREQUENTEMENTE ASSOCIAÇÃO COM CARDIOPATIAS CONGÊNITAS**

#### **◇ CARDIOPATIA CONGÊNITA (CC) -**

##### **•Síndromes Autossômicas Recessivas** Frequentemente Associadas à CC:

- S. de Aase (anemia e malformação de dedos);
- S. de Acrocalosal (anomalia de corpo caloso e dedos/artelhos);
- S. de Carpenter (acro-cefalo-poli-sindactelia);
- Displasia Condro-ectodérmica (polidactilia, hipoplasia ungueal e brida gengival);
- S. de Fryns (malformações diafragmáticas e comprometimento distal dos dedos);
- S. de Hidroletal (defeito de coxim endocárdico, polidactilia e hidrocefalia);
- S. de Kartagener (dextrocardia, bronquiectasia e sinusite);
- S. do Nanismo de Mulibuy (constricção pericárdica e nanismo);
- S. de Peter's - Plus (face peculiar, membros curtos e deficiência intelectual);
- S. da Aplasia Radial - Trombocitopenia (malformação radial e plaquetopenia);
- S. de Saldino-Noonan (polidactilia, nanismo e dismorfologias ósseas);
- S. de Shprintzen (defeito do septo ventricular e velo-cardio-facial);

##### **•Síndromes Autossômicas Dominantes** Frequentemente Associadas à CC:

- S. de Aase;
- Displasia Arterio-hepática (estenose de artéria pulmonar e colestase crônica);
- S. Cardio-Facio-Cutâneo (anomalia ectodérmica, CIA e ou EP);

- S. de Holt-Oram (defeito septal e anomalia de membros superiores);
- S. do Lentígeno Múltiplo (síndrome do Leopardo, xerodermia, foto-sensibilidade e hipoacusia neurosensorial);
- S. de Noonan (Like Turner, EP, valvulopatias e pescoço alado);
- S. de Pallister-Hall (ânus imperfurado, polidactilia e anomalias do SNC).

•**Síndromes Ligadas ao Sexo** Frequentemente Associadas à CC:

- S. de CHILD (ictiose e hipomielia ipsilateral).

•**Síndromes Cromossômicas** Frequentemente Associadas à CC:

- S. da Duplicação do 3q: **3q21→qter.**
- S. da Deleção do 4p: **4p16.3.**
- S. da Deleção do 4q: **4q31→ qter.**
- S. de Williams: **7q11.23.**
- S. do Mosaicismo com Trissomia do 9: **trissomia do cromossomo 9.**
- S. da Deleção do 9p: **9p22.**
- S. da Duplicação do 10q: **10q24→qter.**
- S. da Deleção do 11q: **11q23 → qter.**
- S. da Deleção do 13q: **13.**
- S. de Noonan: **12q22-qter.**
- S. da Trissomia do 13: **Trissomia 13 mosaicismo.**
- S. da Duplicação do 15q: **15q.**
- S. de Rubinstein-Taybi: **16p13.3.**
- S. de Miller-Dieker: **17p13.3.**
- S. da Trissomia do 18: **Trissomia do 18.**
- S. da Deleção do 18q: **18q21.3 ou 18q22.2 para qter.**
- S. da Displasia Arteriohepática: **20p12.**
- S. de Down (defeito do coxim endocárdico): **Trissomia do 21 - translocação 21/14, 21/15, 21/21 e mosaicismo.**
- S. de Olho do Gato: **22 pter → q11.**
- Sequencia DiGeorge (defeito de septo interventricular): **22q11.2.**
- S. Triploide: **com 66% atribuído à dupla fertilização, 60% dos casos apresentaram XXY.**
- S. do XO: **A incidência de mosaico de cromossomos sexuais é mais frequentemente detectada durante a vida do que em fetos abortados 45XO.**
- S. do XXXXX (ducto arterioso patente): **Mãos pequenas, clinodactilia, fissura palpebral oblíqua.**

•**Fatores Ambientais** e outras Etiologias Frequentemente Desconhecidas Associadas à CC:

- Síndrome da Rubéola Congênita (ducto arterioso patente e anomalias de coxim endocárdico);
- S. do Alcoolismo Fetal;
- S. do Valproato Fetal (exposição pré-natal ao ácido valproico);
- Feto Fenilcetonúrico (PKU) (efeito tóxico de excesso de fenilalanina);
- Embriopatia do Ácido Retinóico;
- Sequencia do Hipotireoidismo/Atireoidismo (ducto arterioso patente);
- S. de Catel-Manzke (micrognatia, fissura palatina e hiperfalangismo);
- Associação CHARGE (coloboma de íris, cardiopatia (Tetralogia de Fallot, OAVC, PCA e CIV), deficiência RDNPM e hipogonadismo);
- Sequencia de Obstrução Linfático-Jugular - Like Turner;
- S. de Kabuki (faces sem rugas, simulando máscara de dançarina oriental);
- Sequências de Lateralidade (complexo; poliesplenia/asplenia, malformações cardiorespiratórias e digestivas);
- Associação VATER (anomalias vertebrais, atresia anal, fistulas traquió-esofagianas, anomalias radiais e renais).

•**Síndromes Autossômicas Recessivas** Ocasionalmente Associadas à CC:

- S. de Antley-Bixler (face similar a feto (Like Robinow), craneo-sinostoses, sinostoses radio umerais,

atresia de coanas);

- S. de Baller-Gerold (craneo-sinostose e aplasia radial);
- S. de Bardet-Biedl (Laurence - Moon Biedl; obesidade, hipogonadismo polidactilia, comprometimento intelectual);
- S. Cérebro-Costo-Mandibular (micrognatia, com anomalia dos arcos costais);
- S. de Coffin-Siris (face peculiar, agenesia ou hipoplasia da falange do 5º dedo);
- S. de Cohen (incisivos proeminentes, obesidade e hipotonia);
- S. de Fanconi Pancitopenia (hipoplasia do eixo radial, hiper pigmentação, pancitopenia);
- S. de Fraser (anomalia severa oftálmica: criptofalmlia, anofalmlia; e anomalias genito urinárias);
- S. do Pterigio Múltiplo Letal (contracturas com limitações por Pterigio (cutâneas e ou articulares);
- S. de Marden-Walker (expressão facial fixa, limitações articulares principais das mãos e blefarofimose);
- S. de Meckel-Gruber (rins císticos, polidactilia, defeitos do tubo neural);
- S. de Miller (similar a disostose facio-auriculo-mandibular com malformação distal dos membros);
- S. de Neu-Laxova (microcefalia com exoftalmia, sindactilia, encurtamento dos membros);
- Dermopatia Restritiva (comprometimento cutâneo com erosões, anquilose de ATM, limitação articular múltipla);
- S. de Roberts (micromielia, hemangioma plano facial e fissura lábio-palatal);
- S. de Schinzel-Giedion (face típica, encurtamento distal dos membros, anomalia urogenital);
- S. de Smith-Lemli-Opitz (telecanto, ptose palpebral, narinas antevvertidas e hiposopadia com criptorquidia);
- S. de Weill-Marchesani (braquidactilia, anomalias oftalmológicas, baixa estatura);
- S. de Yunis-Varon (agenesia ou malformação dos polegares e hálux, displasias ósseas, microcefalia, micrognatia, anomalias do SNC);
- S. de Zellweger (hepatomegalia, nefropatia, anomalia do SNC (síndrome cérebro hepato renal).

•**Síndromes Autossômicas Dominantes** Ocasionalmente Associadas à CC:

- S. do Cérebro-Costo-Mandibular (falhas nas costelas, toráx pequeno, micrognatia);
- S. de Adams-Oliver (comprometimento cutâneo congênito e defeitos transversos dos artelhos);
- S. de Apert (craneocinostose, policindactilia e pseudoexoftalmo);
- S de Blefarofimose;
- S. de Costello (macrocefalia, pele redundante principalmente nas mãos, filho longo cardiomiopatia hipertrófica, papilomas faciais);
- S de Lange (microcefalia, hipertricrose, sinófires e anomalia dos membros e hipossomia);
- S. de Distichiasis-Limfedema (linfedema de MMI, anomalias vertebrais e duplicidade da linha ciliar);
- S. de Hipoplasia Femural com Faces Típico (nariz em elmo curto, hipoplasia dos fêmures e fissura palatina);
- S. de Hay-Wells de Displasia Ectodérmica (comprometimento cutâneo com alopecia, bridas nas fissuras palpebrais e palato fendido);
- S. de Larsen (baixa estatura, face plana e múltiplas luxações congênitas com limitação articular);
- S. de Nager (similar às disostoses acrofacio-mandibulares com hipoplasia do eixo radial);
- S. de Neurofibromatose (manchas café com leite e neurofibromas cutâneos);
- S. de Robinow (face fetal, membros curtos e hipertelorismo);
- S. de Saethre-Chotzen (braquicefalia, sindactilia, craniocinostose e telecanto);
- S. de Sotos (macrociania, macrossomia, comprometimento intelectual e incordenação neuro-motora);
- S. de Nanismo Tanatofórico (malformações múltiplas com severo comprometimento dos membros simulando acondroplasia e anormalidades neurológicas);
- S. de Treacher Collins (disostose facio-mandibular com microtia e coloboma pálpebro-zigomático);
- S. de Waardenburg (telecanto, hipoacusia, vitiligo, heterocromia de íris e mecha branca no cabelo).

•**Síndromes Ligadas ao Sexo** Ocasionalmente Associadas à CC:

- S. de Aarskog (baixa estatura, braquidactilia, telecanto e chale-escrotal);
- Condrodisplasia Punctata, Ligada ao X, (desproporção dos membros com osteocondrodisplasia, nanismo e presença de comprometimento micropunctado de grandes articulações à radiologia);
- S. de FG (ânus imperfurado, macrocefalia, fronte ampla e hipotonia);

- S. de Goltz (microhipodontia, sindactilia e problemas cutâneos);
- S. de Defeitos Cutâneos Lineares com Microftalmia (microftalmia, alterações de córnea, alterações de pele (hamartose);
- S. de Opitz (hipospádia, hipertelorismo, dificuldade de deglutição, hipotonia, comprometimento intelectual);
- S. de Simpson-Golabi-Behmel (hipotonia, estatura elevada, faces grosseira com dismorfologias, macroglossia, macrocefalia, polidactilia, sindactilia, alteração de vértebras cervicais);
- S. Ligada ao X  $\alpha$ -Talassemia/Comprometimento Intelectual (ATR-X) (retardo mental, microcefalia, telecanto, nariz pequeno e triangular, criptorquidia, hipospádia e pênis pequeno).

#### •Síndromes Cromossômicas Ocasionalmente Associadas à CC:

- S. de Aarskog: **Xp11.21.**
- S. de Goltz: **deleção de Xp.**
- S. de Microphtalmia-Linear Skin Defects: **monossomo Xp22.3.**
- S. de Waardenbury: **2q35, 3p12.3-p14.1.**
- S. da Deleção do 3p: **del (3p25→pter).**
- S. de Duplicação do 4p: **duplicação 4p15.2→16.1.**
- S. de Treacher Collins: **5q32-33.1.**
- S. da Deleção 5p: **5p15.3, 5p15.2.**
- S. de Zellweger: **7q11.23, 1p.22-p21.**
- S. de Saethre-Chotzen: **7p21-p22.**
- S. de Langer-Giedion: **deleção 8q24.11-q24.13; deleção 8q24.12.**
- S. de Fanconi Pancitopenia: **gene do grupo A cromossomo 20q; gene do grupo C 9q22.3.**
- S. de Duplicação do 9p: **trissomia 9pter→p21; trissomia 9pter→p11; trissomia 9pter→q11-13; trissomia 9pter→q22-32; congênita (9pter→9q.31 ou 32); trissomia 9p síndrome; trissomia 9 síndrome mosaico.**
- S. de Beckwith-Wiedemann: **11p15.5.**
- S. de Killian/Teshler-Nicola: **Tetrassomia 12p; isocromossomo 12p.**
- Displasia Campomelica: **SOX9, Y(SRY), 17q24.**
- S. da Deleção do 18p: **deleção 18p-**
- S. de Opitz: **Xp22; 22q11.2.**
- S. de Simpson-Golabi-Behmel: **Xq26.**
- S. Ligada ao X  $\alpha$ -Talassemia/Retardo Mental: **Xq13.3.**
- S. de Lange: **duplicação do q26-27 band, região do cromossomo 3.**
- S. XXXXY: **XXXY ou XXXXY.**

#### •Fatores Ambientais e outras Etiologias Ocasionalmente Desconhecidas Associadas à CC:

- S. da Hidantuina Fetal;
- S. da Trimetadiona Fetal;
- S. da Warfarina Fetal;
- Sequencia de Klippel-Feil (fusão de vértebras cervicais, telecanto, pescoço alado);
- S. Óculo-Auriculo-Vertebral Espectro Opitz;
- S. Cervico-Óculo-Acústico;
- S. de Floating-Harbor (déficit de crescimento, atraso da fala, nariz bulboso);
- Sequencia Linear de Nevo Sebáceo (nevo sebáceo com hiperpigmentação, hiperqueratose na linha média da face com convulsões e comprometimento intelectual);
- Sequencia de Sturge-Weber (hemangioma plano ou cavernoso de hemi-face acompanhando ramo do trigêmeo, com hemangiomatose meníngea e convulsões);
- S. de Townes-Brocks (malformação de polegar, auricular e anal).

#### ◇ **CARDIOMIOPATIA -**

#### •Síndromes Autossômicas Recessivas Ocasionalmente Associadas à Cardiomiopatia:

- S. de Hurler (alterações ósseas, faces gargólicas, hepatoesplenomegalia, limitações articulares e

opacificação de córneas);

-S. de Yunis-Varan (microcefalia, micrognatia, comprometimento falangianos dos dedos e dos artelhos).

•**Síndromes Autossômicas Dominantes** Ocasionalmente Associadas à Cardiomiopatia:

-S. Costello;

-S. de Multiple Lentigies;

-S. de Noonan.

•**Síndromes Cromossômicas** Ocasionalmente Associadas à Cardiomiopatia:

-S. de Hurler: **4p16.3**.

-S. de Beckwith-Wiedemann: **11p15.5, 10 11p**.

-S. de Noonan: **12q22-qter**.

•**Fatores Ambientais** e outras Etiologias Frequentemente Desconhecidas Associadas à Cardiomiopatia:

-Efeito Fetal da Rubéola;

-S. de Proteus (hemi-hipertrofia, macrodactilia e tumores sub-cutâneos).

#### ◇ **SÍNDROMES DE COMPROMETIMENTO METABÓLICO/ DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO E OU DE COMPROMETIMENTO DO TECIDO CONECTIVO -**

•**Síndromes Autossômicas Recessivas** Frequentemente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Homocistinúria (sub-luxação de cristalino, heritema facial, oteoprose, longelíneo, quadro fenotípico similar à Síndrome de Marfan);

-S. de Hurler;

-S. da Polidistrofia Pseudo-Hurler;

-S. de Scheie.

•**Síndromes Autossômicas Dominantes** Frequentemente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Beals (prolapso da válvula mitral);

-S. de Ehlers-Danlos (prolapso da válvula mitral);

-S. de Marfan (prolapso da válvula mitral e dissecação da aorta);

-S. de Stickler.

•**Síndromes Ligadas ao Sexo** Frequentemente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Hunter (fenótipo similar à Síndrome de Hurler);

•**Síndromes Cromossômicas** Frequentemente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Hurler: **4p16.2**.

-S. de Scheie: **4p16.3**.

-S. de Beals (prolapso da válvula mitral): **5q23-31**.

-S. de Stickler: **12q13.11-q13.2**.

-S. de Marfan: **15q21.1**.

•**Síndromes Autossômica Recessivas** Ocasionalmente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Cohen (hipotonia muscular, obesidade e dentes incisivos proeminentes);

-S. de Hurler-Scheie;

-S. de Leroy I (hipertrofia da arcada dentária, fronte alta, pele espessa e limitação articular);

-S. Mucopolissacaridose de Maroteaux-Lamy (pseudoesofalmo, nariz proeminente, face peculiar, hipoplasia malar e de últimas falanges);

-S. de Morquio;

-Mucopolissacaridose VII;

-S. de Sanfilippo.

•**Síndromes Autossômicas Dominantes** Ocasionalmente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Osteogenesis Imperfecta.

•**Síndromes Ligadas ao Sexo** Ocasionalmente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Coffin-Lowry (prolapso da válvula mitral);

-S. do Sítio Frágil (dissecção de aorta);

-S. de Melnick-Needles (exoftalmia, ossos longos arqueados e costelas finas).

•**Síndromes Cromossômicas** Ocasionalmente Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Hurler-Scheie: **4p16.3**.

-S. de Maroteaux-Lamy Mucopolissacaridose: **5q13-q14**.

-Mucopolissacaridose VII: **7q21.1-7q22**.

-S. de Sanfilippo: **12q14**.

-S. de Morquio: **16q24.3; 3p21.33**.

-S. de Coffin-Lowry (prolapso de válvula mitral): **Xp22.1-p22.2**.

-S. do Sítio Frágil de X (dissecção de aorta): **Xq27.3**.

-S. de X0 (dissecção de aorta): **X0 com 45 cromossomos**.

•**Fatores Ambientais** e outras Etiologias Frequentemente Desconhecidas Associadas à Síndromes de Comprometimento Metabólico/Doenças de Armazenamento e ou de Comprometimento do Tecido Conectivo:

-S. de Kabuki.

#### ◇ **ARRITIMIA E OU ELETROCARDIOGRAMA ANORMAL -**

•**Síndromes Autossômicas Dominantes** Frequentemente Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-S. de Lentígeno Múltiplo (Síndrome do Leopardo);

-Distrofia Miotônica de Steinert.

•**Síndromes Ligadas ao Sexo** Frequentemente Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-S. de Simpson-Golabi-Behmel: **LX R; gene Xq26.**

•**Síndromes Cromossômicas** Frequentemente Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-Distrofia Miotônica de Steinert: **19q13.3.**

-S. de Simpson-Golabi-Behmel: **Xq26.**

•**Síndromes Autossômicas Recessivas** Ocasionalmente Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-S. de Cockayne;

-S. de Progeria (isquemia);

-S. de Werner (isquemia).

•**Síndromes Autossômicas Dominantes** Ocasionalmente Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-S. de Fibrodissplasia Ossificante Progressiva;

-S. de Holt-Oram;

-S. de Marfan;

-S. de Progeria (isquemia).

•**Síndromes Ligadas ao Sexo** Ocasionalmente Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-S. de Microftalmia com Defeitos Cutâneos Lineares: **Xp22.3.**

•**Síndromes Cromossômicas** Ocasionalmente Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-S. de Williams (isquemia): **casos esporádicos de deleção 7q11.23.**

-S. de Werner (isquemia): **8p12.**

-S. Holt-Oram: **12q2.**

-S. de Marfan: **15q21.1.**

-S. de XYY: **cariótipo 47XYY.**

-S. de Microftalmia com Defeitos Cutâneos Lineares: **Xp22.3.**

•**Fatores Ambientais** e outras Etiologias Frequentemente Desconhecidas Associadas à Arritmia e ou Eletrocardiograma Anormal:

-Sequência Linear de Nevos Sebáceos;

-S. de Proteus.

## **PRINCIPAIS DEFEITOS ANATÔMICO/FUNCIONAIS E OUTRAS DOENÇAS GENÉTICAS COM MAIOR ENVOLVIMENTO CARDÍACO**

### **- Prolapso de Valva Mitral (PVN) - (MIM 157700)**

É a mais comum das desordens cardíacas genéticas, relacionada com um comprometimento primário do tecido conectivo que envolve os folhetos da valva mitral, acarretando uma desproporção valvo-ventricular e conseqüente prolapso valvar. O diagnóstico é feito pela ausculta ou pelo estudo ecodoplercardiográfico. Há indícios de que o prolapso de valva mitral seja autossômico dominante, com expressão clínica variável, dependendo da faixa

etária, e com mínimas manifestações extra cardíacas. Foram relatadas incidências de PVN em: 6% dos recém-nascidos; 1% em crianças e adolescentes; e 4 a 8% em adultos. É mais frequente em pacientes do sexo feminino com constituição corporal longelínea no grupo de indivíduos abaixo dos 50 anos de idade, embora o PVN usualmente ocorra como uma desordem hereditária isolada e pode também ocorrer em pacientes com CC, especialmente com desordens associadas a anormalidades do tecido conectivo. As principais síndromes associadas a esse defeito são: síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos, síndrome do X-Frágil (Martin Bell), síndrome de Klinelfeter, Osteogênese Imperfeita, síndrome de Stikler, síndrome de Larsen e outras. Aparentemente o prolapso de valva mitral tem uma expressão maior em indivíduos do sexo feminino, sendo diagnosticada em cerca de 17% das mulheres jovens e, ao que tudo indica, prole de mulheres portadoras deste prolapso tem maior risco de ocorrência do mesmo.

#### **- Defeito de Septo Atrial -**

Não é somente a CC mais frequentemente diagnosticada durante a gestação, mas também costuma ser a primeira a ser dignosticada, pois a sua etiologia mais comum é o defeito do *ostium secundum*, resultante da ausência do fechamento do forame oval. Vários genes de modelos de herança dominante estão envolvidos com este defeito, que é caracterizado pelo alongamento da condução atrio-ventricular e habitualmente não envolvem outras anormalidades, não evoluindo para a progressão e raramente gerando bloqueios cardíacos completos. A síndrome de Holt-Oram é um dos diagnósticos onde este defeito septal está presente. O *ostium primum*, que é um defeito de coxim endocárdico, é mais relacionado com o evento autossômico recessivo e tem como um de seus modelos a displasia de Ellis-Van-Creveld, ocorrendo em 50% deles.

#### **- Defeito de Septo Ventricular -**

A comunicação intra-ventricular pode estar isolada ou associada a uma síndrome genética definida. Habitualmente oclui-se espontaneamente em cerca de 50% dos casos, ou então passa a ser reconhecida durante o exame clínico na infância. Pode ser facilmente diagnosticada durante a vida intra-uterina. Quando a gestante é portadora de comunicação inter-ventricular não corrigida, apresenta um risco de 5% de falência cardíaca, 5% de arritmias e 5% de hipertensão arterial e a possibilidade de seu filho nascer com a mesma anomalia cardíaca varia de 19 a 23%.

#### **- Dextrocardia -**

Ocorre em 1/10.000 de recém-nascidos vivos. Pode desenvolver-se com ou sem *situs inversus totalis*. Quando associado a bronquiectasia e sinusite caracteriza a Síndrome de Kartagener (MIM 244400). Pode ocorrer também associação com Asplenia ou Poliesplenia (MIM 208530) (Figura 15.2).



**Figura 15.2:** Gemelaridade parcial em irmãos “siameses” com um único coração destrocárdico, três pulmões e um único fígado.

## **PRINCIPAIS SÍNDROMES QUE APRESENTAM MAIS FREQUENTEMENTE ASSOCIAÇÃO COM CARDIOPATIAS CONGÊNITAS**

### **- Síndrome de Holt-Oram -** (síndrome da Mão-coração) (MIM 152900)

Nessa síndrome o defeito cardíaco congênito é associado a uma hipoplasia dos membros superiores e comprometimento dos ombros.

Expressões variadas de comprometimento dos membros superiores, incluem frequentemente uma assimetria trifalangeal e dedos simulando hálux e hipoplasia do eixo radial, com manifestações habitualmente assimétricas dos membros superiores, podendo ocorrer focomielia. Frequentemente são observados defeitos do septo atrial que ocasionalmente associam-se com arritmias e defeitos do septo ventricular. Cerca de 1 em 13 pacientes apresentam outros defeitos cardíacos, incluindo ducto arterioso patente e estenose pulmonar.

Essa síndrome é de caráter autossômico dominante com expressão clínica variada e, por existirem casos com alterações estruturais do braço longo do cromossomo 12 (12q2) e casos sem essa expressão citogenética, concluímos que há uma heterogenicidade gênica para justificar esse evento, isto é, existe a possibilidade de diferentes genes estarem envolvidos de forma isolada, mas no entanto apresentando seus efeitos fenotípicos confluentes ao fenótipo Holt-Oram.

O prognóstico costuma ser bom, salvaguardando-se as limitações ortopédicas causadas pela hipoplasia do eixo radial, que podem ter bons resultados na implementação terapêutica com órteses e próteses (*ver Capítulo 20- “Malformações das Mãos e Pés”*).

### **- Síndrome de Williams (SW) -**

(hipercalcemia idiopática e estenose aortica supravalvar) (MIM 194050)

Pacientes com essa síndrome apresentam uma característica facial tipo “gnomo” ou “duende”, com encurtamento da fissura palpebral, pregas epicânticas, aumento do volume periorbital, narinas antivertidas com filtrum longo e proeminente (distância nasolabial aumentada), e principalmente lábios inferiores protuberantes, “carnosos”. Baixa estatura com estrutura adelgada, rouquidão, braquidactilia, unhas e dentes hipoplásicos e frequentemente observa-se a presença de divertículos de bexiga, o que favorece o aumento de incidências de infecções do trato urinário. No entanto, a maioria dos pacientes pode ter um comprometimento intelectual moderado e são de personalidade amigável.

Em alguns pacientes, especialmente durante a infância, observam-se hipercalcemia e hipercalcúria, podendo ocorrer nefrocalcinose. Muitos pacientes com SW apresentam CC que incluem, além da estenose aortica supra-valvar, estenose periférica da artéria pulmonar, anomalias de válvula pulmonar ou defeitos de septo. Podem ser observados outros defeitos vasculares, incluindo estenose da artéria renal e hipoplasia da aorta; também apresentam riscos aumentados para trombose e acidentes vasculares cerebrais. A SW é associada com anormalidade nos genes contíguos da região do cromossomo 7q11.23, que expande-se e estende-se além do locus do gene da elastina. Utilizando-se estudos com sondas através da técnica de hibridização com fluorescência *in situ* (FISH) para o gene da elastina, cerca de 92 a 95% de pacientes com SW apresentarão deleção de um dos genes da elastina. Mutações e deleções parciais dos genes da elastina foram observadas também em pacientes com estenose aortica supra-valvar autossômica dominante.

A SW é habitualmente esporádica, havendo descrições de herança autossômica dominante (Figuras 15.3).



**Figura 15.3:** Portador da síndrome de Williams com estenose aortica supra-valvar e hipercalcemia.

#### - Síndrome de Noonan (MIM 163950) -

A Síndrome de Noonan, cuja etiologia é desconhecida, produz um fenótipo Like-Turner isto é, baixa estatura, epicanto, telecanto, hipertelorismo, implantação baixa do cabelo com pescoço curto e alado, tórax

largo, cúbito valgo, displasia auricular e presença de poucas e pequenas manchas planas com pigmento hiperocrômico pelo corpo. Ao contrário da síndrome de Turner que está associada a uma monossomia do cromossomo X e, portanto, somente observada em elementos de sexo feminino; os portadores de Noonan são cromossomicamente normais e podem ser tanto do sexo masculino quanto do feminino. Cerca de metade dos pacientes tem baixa estatura, e menos de 25% tem atraso do desenvolvimento psicomotor. Os indivíduos do sexo masculino podem ser limítrofes com hipogonadismo ou hipogonitalismo. As CC são comuns, incluindo estenose pulmonar supraválvular, estenoses pulmonares periféricas, defeitos septais e ducto arterioso patente.

A síndrome de Noonan é habitualmente esporádica, havendo descrições de famílias com modelo de herança autossômica dominante (Figura 15.4).



**Figura 15.4:**  
Portador da síndrome de Noonan, com pescoço alado com cariótipo 46 XY

#### **Síndrome de Marfan (MIM 154700) -**

É uma desordem do tecido conectivo, ocorrendo em 1 para cada 10.000 pessoas. Resulta de um defeito na fibrina, uma proteína micro-fibrilar encontrada no tecido conectivo, frequentemente associada com elastina. O gene da fibrina, que já foi isolado, é localizado no braço longo do cromossomo 15(15q). A desordem é hereditária de uma característica autossômica dominante. Mais ou menos 30% dos casos não são hereditários e resultam de mutações novas (na frequência de 7-10) do gene da fibrina; frequentemente é observada uma idade paternal avançada. Os maiores achados clínicos envolvem os sistemas músculo-esquelético, ligamentar, ocular e cardíaco. Os achados clínicos incluem um fenótipo longilíneo com aracnodactilia, *pectus carinatum* ou *excavatum*, escolioses (em 60% dos pacientes), frouxidão ligamentar com hiperelasticidade articular, pés planos, ectopia do cristalino, vícios de refração e descolamento de retina.

As manifestações cardíacas incluem: prolapso da válvula mitral, regurgitação aórtica, dilatação da raiz aórtica e aneurisma aórtico, provavelmente devido a uma degeneração da túnica média da referida artéria e coarctação da aorta.

A antropometria colabora muito com a definição diagnóstica (*ver Capítulo 3- "Anamnese, Exame Clínico Dirigido e Parâmetros Antropométricos dos Desvios Fenotípicos"*). O envolvimento cardíaco tem sido a causa-morte em cerca de 90% dos pacientes com síndrome de Marfan. Nos adultos as complicações aórticas ocorrem como causa-morte entre 66 a 55% dos casos, enquanto que na infância a letalidade está geralmente associada com MVP.

#### - Síndrome de Goldenhar -

(Oculo-auriculo vertebral) (MIM 164210, 257700)

Considerada como síndrome de comprometimento do primeiro e segundo arco branquial, esta síndrome é uma parte do espectro dos defeitos da face auriculo-vertebral que ocorre entre 1 e 3.000 a 5.000 nascimentos vivos. O desenvolvimento anormal do primeiro e segundo arco branquial resulta em vários graus de assimetria com hipoplasia facial, hipoplasia de pavilhão auricular (microtia) e do ouvido médio, acuidade auditiva reduzida habitualmente por defeitos da condução, apêndices ou fístulas pré-auriculares e alterações simulando fissura incompleta da comissura labial ips-lateral com assimetria mandibular devido a um comprometimento do desenvolvimento primário embriológico da cartilagem de Meckel.

A presença de hemivertebras, fusões de vértebras ou hipoplasia dos corpos vertebrais, especialmente da coluna cervical e a evidência de cistos epibulbares (evidenciados nos globos oculares) distinguem a síndrome de Goldenhar com a menos comprometida síndrome da microssomia hemifacial. Na síndrome de Goldenhar é comum uma CC. Defeitos do septo ventricular, ducto arterioso patente, tetralogia de Fallot e coarctação da aorta são as características mais frequentemente observadas.

A síndrome de Goldenhar é habitualmente esporádica, no entanto casos familiares foram descritos com modelos de herança autossômicas dominantes, e conseqüentemente para estes deve ser considerado o risco de recorrência de 50% (Figura 15.5).



**Figura 15.5:** Expressão clínica do comprometimento hemifacial na síndrome de Goldenhar.

**- Síndrome de Cornelia de Lange -**

Ocorre em 1/20.000 recém-nascidos vivos. Os achados clínicos incluem deficiência de crescimento pré-natal; microcefalia com comprometimento intelectual variável; anomalia das extremidades, incluindo micromelia e dismorfologias dos dedos e artelhos; e características faciais com cílios longos; sobrancelhas espessas que fundem-se na região mesial da glabella, caracterizando o que chamamos de Sinofiris ou Sinofilis; narinas antivertidas; filtro longo e lábios superiores finos com evidente inclinação das comissuras labiais para baixo, dando um nítido aspecto de “boca de carpa”; microstomia; havendo uma clara hipertricose generalizada, que tem uma expressão evidente no dorso, na região frontal e no filtrum, simulando formação de “bigode do adolescente”. Por volta de 29% dos pacientes com síndrome de Cornelia de Lange tem defeitos congênitos cardíacos, mais frequentemente defeitos de septo ventricular. Muitos casos não são de características hereditárias. Herança autossômica dominante tem sido sugerida em algumas famílias. O fenótipo similar da síndrome de Cornelia de Lange é visto em pacientes com duplicações do segmento q25-29 no cromossomo 3 (Figura 15.6).



**Figura 15.6:** Síndrome de Cornelia de Lange em indivíduo do sexo masculino, evidenciando-se a hipertricose (bigode no filtrum longo) e sobrancelha, caracterizando a sinofiris ou sinofilis).

**- Síndrome de Ellis-Van Creveld -**

É uma displasia condroectodérmica. Os pacientes afetados apresentam desproporção dos membros e tórax, com baixa estatura e especialmente encurtamento proximal dos ossos longos, tórax pequeno, polidactilia pós-axial, hipoplasia importante das unhas e de forma infrequente acometimento dental. Um dos sinais clínicos mais importantes é a presença de bridas gengivo-labiais que obliteram a face vestibular da cavidade bucal, além da pequena microstomia; tem sido diagnóstico diferencial nos casos de nanismo. Lábios superiores curtos e proeminentes, com “freios” nas pontes alveolares que são definidas como bridas. Aproximadamente a metade dos pacientes portadores da Ellis-Van Creveld apresentam CC e das mais comumente presentes é a Comunicação Inter Atrial (CIA) (Figuras 15.7 a/b).



**Figura 15.7 (a):** Paciente com síndrome de Ellis-Van Creveld com desproporção membro-toraco-abdominal, acarretando baixa estatura.



**Figura 15.7 (b):** Evidência da polidactilia articulada com hipoplasia unguial, característica da síndrome de Ellis-Van Creveld.

**- Associação VATER -**

Anomalias vertebrais, defeitos do defeito do septo atrioventricular, atresia anal, fistula traqueo-esofágica, hipoplasia do eixo radial e anomalia renal.

O modelo de herança é provavelmente de caráter poligênico, cuja etiologia ainda não está determinada e é considerada esporádica, no entanto há referências de maior ocorrência em mães diabéticas.

Habitualmente o comprometimento cardíaco ocorre em 50 a 55% dos casos e está correlacionado com defeitos do septo ventricular. Na grande maioria dos casos, não há comprometimento intelectual e o diagnóstico diferencial deve ser realizado principalmente com a Síndrome de Holt-Oram e o prognóstico é relativamente bom quando o grupo multidisciplinar empenha-se nas imediatas correções cirúrgicas.

**- Sequência DiGeorge -**

A sequência DiGeorge (MIM 188400) e Síndrome de Velocardiofacial (MIM 192430), são situações que apresentam uma importância vinculada com distúrbios imunológicos caracterizados por aplasia ou hipoplasia do timo, linfopenia por decréscimo das células T, baixa resposta dos linfócitos à fitohemaglutinina e desvios fenotípicos que incluem implantação baixa dos pavilhões auriculares, hipoplasia de maxilas, filtrum curto, hipertelorismo e fissura palpebral antimongoloide. Há, com frequência, uma severa hipocalcemia que ocorre nas primeiras 48 horas de vida devido a um hipoparatiroidismo. Essa síndrome ocorre em cerca de 1/4000 nascimentos e está associada a infecções virais, bacterianas e fúngicas com graves repercussões clínicas. Em cerca de 90% dos pacientes com DiGeorge observa-se uma deleção ou translocação do cromossomo 22 envolvendo o segmento 22q11.2, que podem estar também presentes na Sequência de Velocardiofacial. Um pequeno número de pacientes com fenótipo compatível com DiGeorge apresenta um envolvimento de outros possíveis loci; no cromossomo 10p13 e no 17p13 (*ver Capítulo 14- "Imunodeficiências Congênitas ou Primárias"*).

A Sequência DiGeorge é associada frequentemente à CC do tipo truncus arterioso, drenagem anômala de veias pulmonares, tetralogia de Fallot e destroposição de arco aortico, que tem sua diferenciação embriológica concomitante à formação do filtrum.

O prognóstico e o tratamento dependem exclusivamente da extensão das anormalidades presentes. A cirurgia cardíaca é indicada quando há possibilidade da correção das malformações; o hipoparatiroidismo pode ser tratado com cálcio e 1,25-colecalciferol. O transplante de timo fetal tem se mostrado eficaz quando o timo utilizado tem menos do que 14 semanas gestacionais. Em raros casos há referências de remissão espontânea.

**- Associação CHARGE -**

Coloboma oftálmico, cardiopatia, retardo de crescimento e comprometimento intelectual, anomalias de: sistema nervoso central, genital e aurículo-auditiva. Esta Associação provavelmente ocorre por uma alteração da morfogênese durante o 2º mês gestacional e, considerando-se que por volta do 35º ao 38º dia de vida fetal, evidencia-se a configuração das cavidades

oronasais, neste mesmo período pode ocorrer uma falência acarretando uma fissura ou coloboma deste sistema e paralelamente no mesmo momento embriopático ocorre uma alteração morfológica atrio-ventricular.

Severas alterações anatomo-morfológicas do sistema nervoso central podem ocorrer entre a 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> semana gestacional, resultando em uma anomalia que compromete tanto o intelecto quanto o desenvolvimento e com grande frequência o eixo hipotálamo-gonadal.

Por volta da 6<sup>a</sup> semana gestacional ocorre o desenvolvimento do pavilhão auricular, em seguida, de forma quase que paralela desenvolve-se a cóclea e esta última, por sua vez, completa o seu desenvolvimento depois da 10<sup>a</sup> semana. Tudo indica que o comprometimento da Associação CHARGE ocorre entre o 35° e 45° dia após a concepção e evidentemente por comprometimento heterogêneo, considerando-se principalmente as diferentes origens embriológicas dos sistemas comprometidos.

## **CARDIOMIOPATIAS**

---

Estima-se que em cerca de 1/6700 nascimentos ocorre uma Cardiomiopatia. Essa quando ocorre de forma isolada deve ser considerada como primária, que por sua vez é subdividida em Cardiomiopatia hipertrófica, Cardiomiopatia com dilatação e Cardiomiopatia restritiva.

### **- Cardiomiopatia hipertrófica (HCM) -**

A Cardiomiopatia hipertrófica (MIM 192600) é uma importante causa de morbidade e mortalidade, sendo sua incidência por volta de 1/30.000 indivíduos. Obstruções intrínsecas ou extrínsecas ao ventrículo esquerdo tem sido causas de importante hipertrofia do septo inter-ventricular. O enchimento ventricular diminuído resulta da complacência da musculatura ventricular hipertrofiada.

As Cardiomiopatias hipertróficas incluem, também, as malformações conhecidas como hipertrofia ventricular hereditária, estenoses sub-aortica hipertrófica idiopática (IHSS) (hipertrofia septal assimétrica – CMH) e cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica (HOCM). Pelo menos 60% dos casos são herdados por um caráter autossômico dominante, com expressão clínica variável e penetrância incompleta. Em alguns casos, também foram encontradas mutações do gene responsável pela codificação da cadeia da beta-miosina e por essa situação figurar um erro metabólico, provavelmente, pode considerar-se uma etiologia recessiva. A miosina anormal pode comprometer a contratilidade cardíaca e, conseqüentemente, suas mutações vinculam-se a quadros clínicos graves e com predominância de morte súbita.

Em algumas famílias afetadas, estudos de mapeamento gênico conseguiram determinar outros genes envolvidos com a Cardiomiopatia hipertrófica e isto sugere uma etiologia geneticamente heterogênea.

### **- Cardiomiopatia Dilatada -**

Esta é a mais comum das Cardiomiopatias, é associada com dilatação da cavidade ventricular esquerda e frações ejetoras reduzidas. A maioria dos pacientes afetados também tem algum grau de hipertrofia ventricular

esquerda. A maioria destas não apresentam características hereditárias, somente 2% tem uma história familiar positiva. Em alguns heredogramas com afetados, observou-se nítida herança autossômica recessiva (MIM 212110).

A observação de uma mutação no gene da distrofina cardíaca foi identificada em três famílias com Cardiomiopatia dilatada e a análise da genealogia caracterizou tratar-se de herança ligada ao sexo.

### **- Cardiomiopatia Restrita -**

Esta resulta de uma limitação constrictiva do endocárdio ou miocárdio, resultando em um importante prejuízo da fração de ejeção do ventrículos. Essa condição pode ocorrer como um comprometimento esporádico e ou isolado. Alguns erros metabólicos, principalmente associados a doenças de acúmulo, podem acarretar miocardiopatias infiltrativas e essas habitualmente tem herança recessiva ou ligada ao sexo, exemplo: Amiloidoses, hemocromatoses, pseudo-xantoma, doença de Von Gierke, doença Refsum, doença Fabry e mucopolissacaridoses, principalmente do tipo Hurler e Hunter, esta última ligada ao sexo. *(Ver capítulo 08 Genética Bioquímica)*

### **- Fibroelastose (EFE) -**

Ocorre em uma incidência de 1/4.300 nascimentos, podendo ocorrer como um comprometimento isolado ou ser secundário a uma alteração metabólica, ou a uma cardiopatia (estenose aórtica e coartação de aorta).

Apesar de muitos casos serem esporádicos, ou possivelmente de causa viral, há alguns casos descritos com perfil genealógico que caracterizam modelos de herança recessiva ou ligada ao cromossomo X (MIM 305300). A Fibroelastose também pode estar associada a erros inatos do metabolismo, tais como: deficiência primária da carnitina com alteração secundária da oxidação de ácidos graxos; comprometimento no ciclo de Krebs que vincula-se com a identificação de alterações da estrutura mitocondrial e distúrbios dos peroxissomos; ataxia de Friedreich; distrofias miotônicas e miopáticas; além da síndrome Cardio-facio-renal (MIM 227280).

## **DEFEITOS DA CONDUÇÃO CARDÍACA**

---

### **- Bloqueios Cardíacos Congênitos e Completos -**

Ocorrem em 1/22.000 nascimentos vivos, são associados com o desenvolvimento embriológico anormal do nódulo AV e algumas ramificações próximas. Aproximadamente 25 a 33% dos pacientes afetados tem CC, especialmente defeitos septais e L-transposição dos grandes vasos da base. Em alguns pacientes afetados por esse tipo de bloqueio, o caráter é herdado por modelo de herança autossômico recessivo (MIM 234700); em outros pacientes é associado a doença vascular de colágeno materno.

É frequente a presença de bloqueio em situações adquiridas comumente relacionadas com aterosclerose. Heranças autossômica dominante ou recessiva tem sido relacionadas principalmente a alterações

metabólicas herdadas, da mesma forma que nas cardiomiopatias, doenças de acúmulo especialmente nas mucopolissacaridoses (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*), também estão vinculadas a bloqueios e habitualmente, nessas situações os bloqueios expressam-se dentro de parâmetros progressivos (Figuras 15.8 e 15.9).



**Figura 15.8:** Mucopolissacaridose Tipo Hurler/Hunter, evidenciando-se faces gargólicas.

**Figura 15.9:** Mucopolissacaridose, doença de acúmulo, hepatoesplenomegalia e alterações osteo-articulares.



• **Síndrome de Wolf Parkinson White:** Somente 3 a 4% destas expressões de traçado eletrocardiográfico (excitação pré-ventricular) apresentam história familiar positiva, podendo ser caracterizada, nesses casos, o modelo de herança autossômica dominante;

• **Anomalia UHL:** É uma alteração autossômica dominante que é associada a uma taquicardia ventricular recorrente, bloqueios do ramo esquerdo e substituição da musculatura do miocárdio ventricular direito por tecido fibroso e gorduroso. Habitualmente a angiografia e o estudo cintilográfico podem auxiliar na confirmação deste diagnóstico.

#### - Síndromes Genéticas Associadas a Defeitos da Condução Cardíaca -

▪ **Síndrome de Nielsen Lange Jervell (MIM 220400):** É de etiologia autossômica recessiva, associada com comprometimento congênito da acuidade auditiva, espaço QT prolongado e ondas T grandes (alargadas e altas), com paradas cardiorespiratórias agudas, acarretando morte-súbita;

▪ **Síndrome Romano Ward (MIM 19250):** É uma doença autossômica dominante, tem clinicamente achados similares àquelas da Síndrome Jervell Lange Nielsen exceto por não prejudicar a audição;

▪ **Síndrome Leopard (MIM 15110):** É também um modelo de herança autossômica dominante, caracterizada por “lentígenos” cutâneos (máculas de pigmentação escura), anormalidades ECG, telecanto, estenose sub-pulmonar, anomalias genitais, comprometimento do desenvolvimento pâncreo-estatural e hipoacusia neurosensorial importante. Alguns pacientes com esta síndrome também tem cardiomiopatia hipertrófica. Os distúrbios da condução cardíaca são

caracterizados por um intervalo de PR prolongado, complexo QRS alargado, bloqueio da divisão antero-superior (hemibloqueio anterior) do ramo esquerdo ou bloqueio AV completo (Figura 15.10).

**Figura 15.10:** Escolar, com máculas hiperpigmentadas, hipoacusia, lentígeno nas áreas de maior exposição solar que potencializam pela hipersensibilidade a lesões cutâneas neoplásicas do tipo baso celular.



## **DISLIPOPROTEINEMIAS**

### **- Doença Coronariana -**

Doenças das Artérias Coronarianas tem sido a maior causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Nos EUA a metade de todas as mortes resultam de aterosclerose e doenças das artérias coronarianas. Tem-se estudado os mecanismos bioquímicos que envolvem a fisiopatologia da aterosclerose, determinando depósitos de lipídeos nos vasos sanguíneos e conseqüentemente gerando obstruções intrínsecas, em especial das artérias coronarianas, os quais ainda não foram completamente caracterizados. Muitas Dislipoproteinemias são associadas com anormalidades no metabolismo das lipoproteínas do plasma e de suas apolipoproteínas, as quais aumentam significativamente o risco da aterosclerose. No entanto, há várias evidências de que fatores genéticos tem grande importância no conteúdo etiológico da doença coronariana.

A doença coronariana tem concordância em gemelaridade entre 15 e 25% dos gêmeos dizigóticos e entre 39 e 48% dos monozigóticos, portanto esta situação sugere fortemente o envolvimento de fatores genéticos, enquanto que a baixa concordância (menor do que 100%) em gêmeos monozigóticos define o importante papel dos fatores ambientais. Tal coronariopatia pode ocorrer secundariamente à doenças, tais como: diabetes mellitus, hipertensão, obesidade e outras; mas, sabemos que além dos fatores ambientais já está determinado, através de estudos familiares de hiperlipidemias e hipercolesterolemias, um consistente embasamento de caráter poligênico e multifatorial, como determinante de suscetibilidade gênica, acarretando variantes polimórficas, como por exemplo, as apolipoproteínas, Apo-E, como

uma das mais importantes determinantes à pré-disposição da doença coronariana.

▪ **Lipoproteínas Plasmáticas:** São compostas de várias quantidades de colesterol livre esterificado, triglicerídeos, fosfolipídeos e apolipoproteínas. As lipoproteínas podem ser separadas baseando-se na sua densidade, carga ou tamanho, como segue: quilomicrons (menos denso), *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL), *Low Density Lipoproteins* (LDL), *Intermediate Density Lipoproteins* (IDL) e *High Density Lipoproteins* (HDL), o mais denso;

▪ **Quilomicrons:** São partículas maiores formadas no intestino delgado e consideradas lipoproteínas exógenas, enquanto que as VLDL formadas no fígado são consideradas lipoproteínas endógenas. Tanto quilomicrons e VLDL são formadas por grandes conteúdos lipídios consideradas de cadeias grandes de triglicerídeos. Lipoproteína de baixa densidade (LDL) são lipoproteínas menores, ricas em colesterol e ésteres de colesterol. Níveis elevados de LDL são positivamente correlacionados com aumento do risco de aterosclerose e doença da artéria coronária. LDL e IDL são de tamanho médio e são formadas durante o metabolismo do VLDL.

Os níveis elevados de IDL são correlacionados, intimamente, com estados clínicos considerados patológicos. As lipoproteínas de alta densidade (HDL) quando elevadas, são correlacionadas com o menor risco de aterosclerose e doença coronariana. Enquanto que, os níveis baixos de HDL aumentam o risco destas.

Ao realizarmos uma eletroforese das lipoproteínas, podemos separá-las e definir as: beta-lipoproteínas (LDL), pré-beta-lipoproteínas (VLDL) e alfa-lipoproteína representando as HDL.

▪ **Apolipoproteínas (Apo):** São as proteínas das lipoproteínas que estão livres de lipídeos, que por sua vez ligam-se e transportam os lipídeos, funcionando como cofatores para muitas das enzimas envolvidas no metabolismo lipoprotéico. Elas são sintetizadas como pré-apoproteínas que passam através da biodisponibilidade à apolipoproteína (a Tabela 15.9 - mostra as apolipoproteínas, seus locos gênicos cromossômicos, associação das lipoproteínas e suas funções). Apo-A-I e Apo-C-I são ativantes da acetiltransferase lecitincolesterol (LCAT). Esta enzima (LCAT) catalisa a transferência de um ácido gorduroso de lecitina para produção do colesterol e éster de colesterol.

Apo-B-100 e Apo-E são moléculas de reconhecimento do receptor do LDL. Apo-B-48 aumenta a ligação do Apo-E ao receptor LDL. Apo-C-II é um ativador da lipase lipoproteica. Esta, por sua vez, hidrolisa triglicerídeos dos quilomicrons circulantes, VLDL e IDL em ácidos livres de gordura e gliceróis. Uma sequência gênica que inclui Apo-E, Apo-C-1 e Apo-C-II, está localizada no cromossomo 19 e outra sequência gênica que envolve Apo-A-I, Apo-C-III e Apo-A-IV encontra-se no cromossomo 11.

Os loci das apolipoproteínas estão progressivamente sendo definidos a despeito do programa “genoma humano” e a Tabela 15.9 correlaciona-os.

<b>Tabela 15.9: APOLIPOPROTEÍNAS</b>			
<b>Apolipoproteína (Apo)</b>	<b>Cromossomo Gene Localização</b>	<b>Lipoproteínas associadas</b>	<b>Função</b>
A-I	11q23-24	Quilomicrons, HDL	Cofator para LCAT
A-II	1p23-21	Quilomicrons, HDL	Transporte de HDL
A-IV	11q23-21	Quilomicrons, HDL	Desconhecido
B-100	2p24-23	Quilomicrons, VLDL, IDL	Receptor de LDL e transporte de VLDL, IDL, LDL
B-48	2p24-23	Quilomicrons, VLDL, IDL	Transporte de quilomicrom
C-I	19q13.1	Quilomicrons, VLDL, IDL, HDL	Cofator de LCAT
C-II	19q13.1	Quilomicrons, VLDL, IDL, HDL	Cofator de LPL
C-III	11q24-23	Quilomicrons, VLDL, IDL, HDL	Desconhecido
D	3p14.2	HDL	Desconhecido, possibilidade de transporte de esteres de colesterol entre lipoproteínas
E	19q13.1	Quilomicrons, VLDL, IDL, HDL	Receptores de LDL
F		HDL	Envolvimento no transporte do colesterol ou de sua esterificação
G		VLDL	Desconhecido
H	17	Quilomicrons, VLDL, HDL	Beta-2-glicoproteína I
Lp(a)	6q	LDL, HDL	(Apo anormal)

Relação de apolipoproteínas, sua localização com relação ao centrômero (p=braço curto; q=braço longo; e o número do cromossomo correspondente), lipoproteína correlacionada e com suas funções.

### - Defeitos das Apolipoproteínas -

#### ◇ Apolipoproteína A:

A) **Deficiência Familiar da Apo-A-1** (MIM 107660): pode ocorrer isolada ou associada à deficiência Apo-C-III (MIM 234550). Consideradas como erros metabólicos, ambas as deficiências apresentam modelo hereditário de caráter autossômico recessivo e tem como principal característica uma marcada redução plasmática de HDL; esta rara e marcada deficiência, apresenta-se com opacificação principalmente periférica da córnea, lesões xantomatosas cutâneas, doença coronariana e havendo referências de envolvimento de mutações moleculares destas apolipoproteínas;

B) **Doença de Tanger:** Erro inato do metabolismo caracterizado por doença de acúmulo do éster do colesterol no sistema retículo-endotelial, caracterizado por pigmentação amarelo-alarenjada nas amídalas e adenóide, e por tratar-se de um erro metabólico, habitualmente ocasiona o acúmulo esplênico, acarretando uma esplenomegalia, além de uma neuropatia periférica. Trata-se de um raro evento autossômico recessivo, onde encontramos uma diminuição do colesterol total, HDL, Apo-A-I e Apo-A-II, além de uma hipertrigliceridemia. Cerca de ¼ dos portadores e aproximadamente a metade dos afetados a partir de 35 anos de idade mostram evidentes sinais de aterosclerose.

◇ **Alterações das Apolipoproteínas B:** A Apo-B-100 assim como a Apo-B-48 são codificadas no mesmo locus gênico do cromossomo 2(2p24-23). A primeira é formada no fígado, sendo a maior apolipoproteína das VLDL e LDL, em contraste com a Apo-B-48 que é formada no intestino, sendo codificada como

o menor produto gênico deste seguimento cromossômico que contém somente 2.152 dos 4.563 aminoácidos residuais da Apo-B-100.

A) **Abeta-lipoproteína** (MIM 200100): Defeito molecular envolvendo a Apo-B-100 e a Apo-B-48, caracterizado pela ausência destas apolipoproteínas e conseqüentemente diagnosticada a partir de uma Abeta-lipoproteinemia; de etiologia autossômica recessiva. Clinicamente há evidências de um síndrome mal-absortivo caracterizado por falta de absorção intestinal de gorduras e presença das mesmas nas fezes e, conseqüentemente, ocorrem alterações estruturais eritrocitárias. Frequentemente há evidências de neuromiopia periférica, caracterizada por ataxia epino-cerebelar e retinopatia pigmentar. Ao que tudo indica, o comprometimento neurológico resulta da associação do síndrome mal-absortivo com alterações do transporte do tocoferol (vitamina E);

B) **Hipobeta-lipoproteinemia** (MIM 145950): Uma desordem de caráter autossômico dominante, correlacionada com a diminuição da produção do RNA mensageiro da Apo-B-100 e Apo-B-48. O traço heterozigótico da hipobeta-lipoproteinemia raramente expressa-se com evidências a nível clínico, no entanto podem surgir pequenos comprometimentos neuromiopáticos;

C) **Abeta-lipoproteinemia com Triglicerides Normais** (MIM 107730): É caracterizada por produção de formas alteradas da Apo-B-100, ocorrendo anomalias estruturais eritrocitárias associadas a ataxias;

D) **Doença de Retenção do Quilomicrom**: De caráter autossômico recessivo é também um erro inato do metabolismo caracterizado pela ausência da Apo-B-48 que da mesma forma que as abeta-lipoproteinemias, os pacientes exibem um síndrome de má absorção intestinal, principalmente apresentando uma esteatorrêia que está associada a presença de ataxia e uma neuromiopia.

#### ◇ Alterações da Apolipoproteína C:

A) **Deficiência da Lipase Lipoproteína (LPL)** (MIM 238600): Autossômica recessiva, apresentando como principal função a hidrólise nos triglicerídeos, nos quilomicrons e VLDL dos tecidos extra-hepáticos. O quadro clínico é caracterizado por dores abdominais, hepato-esplenomegalia, erupções cutâneas xantomatosas e às vezes pancreatites com a elevação sérica da amilase e dos quilomicrons. Evidencia-se redução de HDL e LDL que, todavia, aparentemente não aumentam o risco de aterosclerose;

B) **Deficiência de Apo-C-II** (MIM 207750): A Apo-C-II é um ativador da LPL, portanto a deficiência desta produz um quadro similar à deficiência do LPL, por tratar-se de um dos seus principais precursores. No entanto em pacientes afetados não evidenciam-se os sinais clínicos apresentando a deficiência da LPL, muito provavelmente por existir uma via alternativa neste precursor que atenua a expressão máxima

esperada como aquelas vistas na deficiência da LPL. Esta deficiência também é de caráter autossômico recessivo;

C) **Inibidor familiar da LPL (MIM 118830)**: De caráter autossômico dominante, condição associada a quadros dolorosos abdominais e principalmente erupções xantomatosas durante a infância e pancreatites. Laboratorialmente evidencia-se hiperquilomicronemia aguda.

◇ **Alterações da Apolipoproteína E (Apo-E)**: Esta é necessária para a ligação dos quilomicrons remanescentes e dos triglicerídeos VLDL ao receptor da LDL. A Apo-E é dividida em segmentos onde as frações Apo-E-III e Apo-E-IV, que apesar de diferirem suas afinidades aos receptores de LDL são determinados no mesmo locus gênico do cromossomo 19 no segmento 19q13.1. O genótipo Apo-E3/E3 ocorre em homozigose em cerca de 60% da população, enquanto que a forma de heterozigose Apo-E3/E2 e Apo-E3/E4 acontecem em 18% da população.

A) **Apo-E2/E2**: O genótipo Apo-E2/E2 ocorre em 1% da população, podendo associar-se a uma situação de hiperlipoproteinemia quando associado a comprometimentos metabólicos do tipo hipotireoidismo, obesidade ou diabetes. Outros subtipos (III,IV,V) de hiperlipoproteinemia, podem correlacionar-se com distúrbios neuro-cutâneos e aumento da incidência de placas ateromatosas nas carótidas.

B) **Apo-E4/E4**: Esta pode resultar no tipo V de hiperlipoproteinemia, uma forma severa de hipertrigliceridemia familiar de caráter autossômico dominante.

◇ **Apolipoproteína (a) [Lp(a)]**: A Lp(a) é uma variante de LDL que consiste de uma molécula como LDL que tem uma ou duas cópias de uma glicoproteína denominada Lp(a)[Apo(a)] anexada ao seu Apo-B-100 por uma banda bisulfídrica. Lp(a) é altamente homólogo ao plasminogenio e intimamente ligada ao gene do cromossomo 6. Pelo menos 20 alelos comuns foram identificados no local Lp(a). Existem em aproximadamente 20% da população altos níveis de Lp(a) que são associados a um aumento do risco de aterosclerose. Ao que tudo indica, o modelo de hernaça é de caráter autossomo recessivo.

### - Hiperlipoproteinemias -

◇ **Hipercolesterolemia Familiar (Hiperlipoproteinemia Tipo IIa) (MIM 143890)**: Uma desordem autossômica dominante que é associada com níveis elevados de colesterol plasmático total e do LDL, acarretando severa aterosclerose prematura e xantomas disseminados. Aproximadamente 1 em 500 pessoas apresentam-se como heterozigóticas para tal comprometimento. Em contrapartida, a expressão homozigótica habitualmente ocorre em 1 para cada milhão de pessoas e apresentam uma expressão clínica de caráter muito mais severo, limitando muitas vezes a sobrevida após a 4ª década, podendo inclusive ocorrer morte súbita prematura.

Diagnósticos pré-natais tem sido realizados medindo atividade do LDL receptor em culturas de tecidos fetais colhidos através de amniocentese ou vilocorial. Há descrições de etiologias compatíveis com síndromes recessivas.

◇ **Hipercolesteremia poligênica:** Que ocorre em 5% da população adulta é observada em 85% a 90% dos pacientes com moderada elevação de colesterol e LDL. A desordem é de etiologia multifatorial. Fatores ambientais podem também contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose nestes indivíduos. Parentes de 1º grau tem 2 a 6% de risco para doenças aterocoronarianas;

◇ **Hiperlipoproteinemia Familiar Combinada** (MIM 144250): é a mais comum das desordens genéticas associadas com aterosclerose prematura e é de caráter autossômico dominante com alta penetrância e expressividade clínica pouco variável. Aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem doença arterocoronária antes da idade de 60 anos. O heredograma auxilia na determinação do diagnóstico;

◇ **Hipertrigliceridemia Familiar** (MIM 145750): uma desordem autossômica dominante que ocorre em 0.2 a 0.3% da população. Encontra-se elevação moderada dos triglicerídeos plasmáticos (250-500mg/DL) e VLDL. O colesterol habitualmente não está elevado e usualmente este comprometimento não se expressa na infância. Há grande relação da expressão no adulto com fatores ambientais estimuladores;

◇ **Hipertrigliceridemia Familiar Forma Severa** (MIM 144650): é associada com um tipo V do modelo eletroforético, evidenciando-se elevação dos triglicerídeos e presença de quilomicronemia. Quadros abdominais e xantomas com pancreatites recorrentes, lembrando a Febre do Mediterrâneo habitualmente estão presentes nos adultos afetados. O modelo de herança é claramente autossômico dominante.

#### - Outras Desordens do Metabolismo de Lipoproteínas -

◇ **Deficiência de Acetiltransferase Lecitina Colesterol** (LCAT): Expressa-se a nível plasmático com duas atividades, uma específica com HDL, a outra com VLDL e LDL. A deficiência associada a ambas atividades é denominada de deficiência de LCAT (MIM 245900). Este erro inato do metabolismo, que é autossomo recessivo, comporta-se com a expressão da seqüela do acúmulo de precursores (fosfolípidos e colesterol) que se depositam a nível de córnea, ocasionando opacificação das mesmas, comprometimento da hematopoiese e renal;

◇ **Deficiência de Lipase de Triglicerídeos Hepáticos** (HTGL): De caráter autossômico recessivo, a deficiência da HTGL gera acúmulos de triglicerídeos, colesterol e HDL que se expressam clinicamente com presença de xantomas plantares e aterosclerose prematura;

◇ **Deficiência do Transporte da Proteína Colesterol Ester** (CETP) (MIM 118470): este erro inato do metabolismo não apresenta importância clínica, pois os afetados habitualmente são assintomáticos. O que ocorre é a falha na facilitação da mudança pelo HDL colesterol ester entre o HDL e VLDL, IDL e LDL, acarretando aumento de níveis séricos de HDL (novamente o precursor da via metabólica comprometida é quem responde por sua expressão).

### - Outras Desordens dos Lipídios e do Metabolismo do Colesterol -

•**Xantomatose Cerebrotendinosa** (MIM 213700): Uma rara síndrome autossômica recessiva associada ao erro metabólico da atividade com deficiência da atividade de 26 hidroxilase mitocondrial hepática. Pacientes afetados tem deficiência de biossíntese de sais biliares. Os níveis elevados de substratos intermediários da biossíntese de sais biliares acumulam nos tecidos, podendo ser encontrados na bile, fezes e urina. As principais manifestações clínicas pelo acúmulo destes, incluem: comprometimento intelectual progressivo, ataxia cerebelar, paresias, xantomas tuberosos, cataratas e aterosclerose prematura. Pacientes afetados frequentemente respondem ao tratamento com ácido quenodeoxicólico;

•**Fitosterolemia** (beta-sistosterolemia) (MIM 210250): É caracterizada por xantomas subcutâneos e aterosclerose prematura. São evidentes níveis plasmáticos elevados de citosterol e de outros substratos derivados de plantas ou esteróis de frutos-do-mar. O defeito é desconhecido, pode ocorrer absorção elevada ou excreção biliar e fecal reduzida desses compostos. O tratamento inclui a exclusão dietética dos componentes acumulados. O aumento de risco do enfarto do miocárdio e aterosclerose estão associados a várias outras síndromes genéticas que apresentam principalmente expressões devido a erros inatos do metabolismo, causadas por acúmulo dos precursores ou redução dos produtos das vias metabólicas envolvidas.

### **ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS E CARDIOPATIAS CONGÊNITAS**

Muitas das síndromes associadas com anormalidades cromossômicas estruturais ou numéricas, estão frequentemente associadas com cardiopatias congênitas. Em cerca da metade dos casos de Síndrome de Down tem sido descrito o encontro de CC. Defeitos do coxim endocárdico são as lesões anatômicas mais frequentemente descritas nessas crianças.

#### **- Trissomia do cromossomo 18 -**

Essa trissomia conhecida como síndrome de Edward ocorre em cerca de 1/3000 nascimentos vivos e tem sua morbi-mortalidade entre 90 e 96% durante o primeiro ano de vida. Há uma nítida predominância do sexo feminino na frequência de 3 para 1 com relação ao masculino. A síndrome de Edward tem características fenotípicas clássicas, mas a aneuploidia aumenta cerca de 85 megabases de DNA tecnicamente acessíveis, no entanto, é ainda paradoxal a relação dos conhecimentos clínicos envolvidos nesta aneuploidia, pouco se conhecendo entre a relação fenótipo-cariótipo.

Os três principais eventos clínicos envolvem um espectro de dismorfologia facial com modelos típicos, apresentando dolicocefalia, retrognatia e displasia auricular com fendas palpebrais oblíquas, sempre há um occipito proeminente; uma expressividade clínica pouco variada no comprometimento neurológico, onde observamos malformações do tipo Arnold-Chiari, holoprosencefalia e spina bífida, bem como problemas gastrointestinais (hérnias, atresia esofágica, atresia anal e atresia de vias biliares). A expressão cardiológica é marcada por comprometimentos valvares, defeitos do septo atrioventricular

e ducto arterioso patente; vários outros acometimentos orgânicos podem ser observados, mas no fenótipo clínico não podemos esquecer das extremidades dos membros, onde observamos sobreposição dos dedos da mão e pés com calcâneo proeminente e hálux em “gatilho” ou “martelo”, situação esta como um todo conhecida como pé em mata-borrão (Figura 15.11).



**Figura 15.11:** Síndrome de Edward – trissomia do 18, com anomalias digestivas (atresia do esôfago corrigida), retrognatia, occipito proeminente, hipossomia, fissura palpebral oblíqua e calcâneo proeminente.

#### - Trissomia do cromossomo 13 – Síndrome de Patau -

Descrita em 1657 e caracterizada em 1960 por Patau. Esta síndrome leva o último epônimo e tem uma incidência aproximada de 1/5.000 a 8.000 recém-nascidos vivos. Das trissomias clinicamente reconhecidas é a de maior gravidade, tendo uma elevadíssima letalidade devido às múltiplas malformações congênitas, que são pertinentes ao diagnóstico nos primeiros minutos de vida. Microcefalia com fissura palpebral oblíqua, enoftalmia ou anoftalmia, fissura lábio-palatina bilateral completa pré e pós-foramem, malformações do sistema nervoso central com agenesia de corpo caloso e ou holoprosencefalia, polidactilia, rins policísticos ou presença de hidronefrose grave bilateral, malformações severas do tubo digestivo inclusive com onfalocelos, além de importante comprometimento cardíaco caracterizado por retorno venoso anômalo, vício de rotação da aorta, com ou sem hipoplasia da mesma, estenoses ou atresias valvares principalmente da mitral e ou aortica. Podem existir comprometimentos hematológicos, agenesias diafragmáticas e como em todas as trissomias, ocorre por uma não disjunção cromossômica, estando mais vinculada com idade avançada dos genitores. Raríssimos casos sobrevivem à infância (Figura 15.12).



**Figura 15.12:** Síndrome de Patau - trissomia do 13: com microcefalia, holoprosencefalia, multimalformado, com rins policísticos e cardiopatia.

### - Monossomia do X – Síndrome de Turner -

Tem uma incidência que varia de 20 a 45% de cardiopatia com predominância de coartação da aorta e clinicamente expressa-se no recém-nascido do sexo feminino, com linfedema de membros superiores e inferiores. Os sinais clínicos que habitualmente alertam quanto ao diagnóstico são: Baixa estatura; pescoço alado; cubito valgo; hipertelorismo mamilar; hipogenitalismo com infantilismo puberal, caracterizado pela amenorréia primária e consequente infertilidade pela digenesia gonadal, expressa por “gônadas em fita”. A ausência do desenvolvimento mamário tem sido um dos sinais primários da disfunção do eixo hipotálamo-gonadal. O cariótipo clássico é 45,XO (monossomia do X).

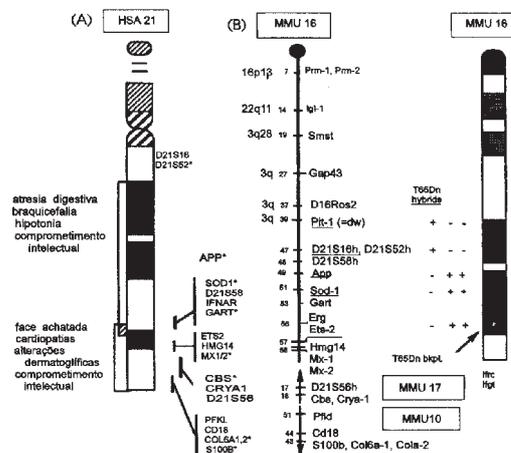
O diagnóstico diferencial deve ser feito com a síndrome de Noonan e nessa por sua vez tem sido encontrado displasias das artérias pulmonares e ou da valva pulmonar, podendo esta acometer tanto indivíduos do sexo masculino quanto do feminino, sem alterações cromossômicas.

### - Trissomia do cromossomo 21 – Síndrome de Down -

As CC afetam milhões de indivíduos no mundo, mas muito pouco sabe-se a respeito de suas causas. As CC que são observadas em cerca de 50% dos portadores de síndrome de Down (SD) promovem a única oportunidade de estudar as bases genéticas dessa condição. Pelo fato de indivíduos com SD apresentarem uma cópia extra do cromossomo 21, entende-se que possuem o número de genes desses cromossomos super-expressados (1 e ½ vezes a carga gênica habitual), que por sua vez durante a vida embriológica resultam em CC. A existência de raros casos de indivíduo com SD com CC e somente uma pequena porção do cromossomo 21 em duplicata, evoca o efeito isolado do gene.

Utilizando o modelo animal MMU16 (camundongo com trissomia do cromossomo 16, que apresenta a sequência gênica no braço longo do cromossomo 16, homólogo ao do braço longo do cromossomo 21 humano) e indivíduos com monossomia parcial do cromossomo 21, conseguiu-se definir na estrutura molecular no cromossomo 21 uma porção gênica que é responsável pelas cardiopatias na SD. A partir disso conseguiu-se construir cerca de 80 a 90% do mapa físico estrutural deste gene, constituído de aproximadamente 4 a 5 milhões de bases de DNA. Tendo sido definido sua localização entre as regiões dos marcadores gênicos, DS21S55 e MX1 (gráfico MMU 16 x 21H) (Figura 15.13).

**Figura 15.13:** HSA (cromossomo autossomo 21) e seu homólogo do camundongo MMU16 correspondendo ao braço longo região distal utilizado como primeiro modelo animal para experimentação da Síndrome de Down, atualmente substituído por camundongos transgênicos.



O excesso de expressão gênica presente na SD tem sido também sugerido como base para explicar a prevalência das anomalias cardíacas, devido a um aumento de adesinas das células trissômicas que acarretariam uma falha na fusão do coxim endocárdico ao *septum*, provocando deste modo a presença do canal atrioventricular definido como Defeito de Septo Atrioventricular (DSAV) que é a cardiopatia mais frequente nesta síndrome.

### - Sistema Cardíaco -

Em 1894 Garrod (Marino,1992) fez a primeira descrição de CPCg em um indivíduo portador de SD. Uma em cada vinte crianças que nascem com defeito cardíaco tem trissomia do cromossomo 21, comparado com 0,3% do evento em crianças sem cromossomopatia. A malformação cardiovascular encontra-se presente em cerca de 40% das crianças afetadas com esta síndrome. O defeito do canal atrioventricular comparece com 43%; a comunicação interventricular, com 32%, 10% tem comunicação inter-atrial tipo fossa oval, 6% com tetralogia de Fallot, 5% com persistência do canal arterial, cabendo 4% a outros tipos de malformações menos frequentes.

Lembrando que a única malformação de hipofluxo pulmonar é a tetralogia de Fallot que está presente em torno de 7% deles. Sua patogenia difere de DSAV e pode estar relacionada com a falha do desenvolvimento das células da crista neural, assemelhando-se ao modelo fisiopatológico observados nas pessoas com anomalia de DiGeorge (*ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento” e Capítulo 14- “Imunodeficiências Congênitas ou Primárias”*).

Na SD algumas cardiopatias são extremamente raras tais como *Situs Inversus*, drenagem anômala das veias pulmonares, atresia de valva AV, transposição dos grandes vasos e coarctação da aorta. Não se conhecendo a razão pela qual essas cardiopatias sejam raras.

Nos casos de adultos com SD e ausência de CC pode ser encontrado um aumento significativo do septo ventricular membranoso.

Recentes estudos revelam uma alta incidência de insuficiência aortica e prolapso mitral em adultos assintomáticos com SD e provavelmente as anomalias de tecido conjuntivo, que estão presentes neles, sejam os indutores dessas alterações fisiológicas.

Habitualmente a ausência de expressão estetoacústica ocorre em 50% das CC em SD, o que justifica uma investigação armada com ecodoplercardiografia bidimensional colorida em todo indivíduo com suspeita de SD.

Curiosamente tem sido descrito que a pressão arterial sistólica e diastólica dos portadores de SD é inferior a controles não portadores da cromossomopatia.

O excesso do material genético que codifica a produção da cistationa betasintetase, que está localizada no cromossomo 21, tem sido sugerido como responsável pela proteção das pessoas com SD às lesões ateroscleróticas, pois a falta dessa enzima produz a homocistinúria e aterosclerose precoce.

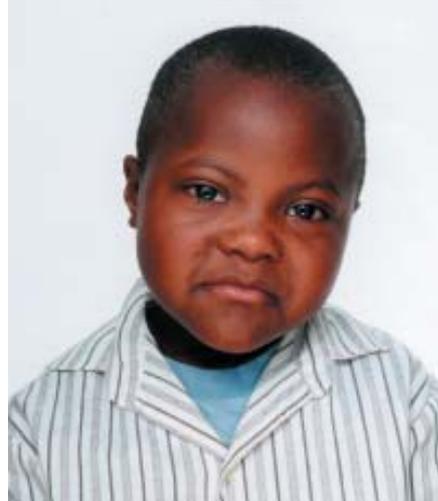
Atualmente dispõem-se de ótima correção cirúrgica das CC, de forma que o resultado nas pessoas com SD são comparáveis à população em geral. A confluência de um diagnóstico precoce com a disponibilidade de apropriados serviços interdisciplinares apoiados a uma atitude positiva, organizando uma forma de cuidados globais, incluindo assistência cardíaca pós operatória, influem favoravelmente no prognóstico a longo prazo e na qualidade de vida

dos portadores da SD.

O avanço dos estudos sobre a matriz extracelular do coração, seu papel na morfogênese dos coxins endocárdicos, nas análises das malformações cardiovasculares em camundongo com trissomia do 16 (modelo animal de SD) e as investigações da genética molecular, melhorarão progressivamente a nossa compreensão aos processos que originam tais alterações cardíacas (Figuras 15.14 a, 15.14 b, 15.14 c e 15.14 d).



**Figura 15.14 (a):** Portador de SD com Cardiopatia Congênita e hipertensão pulmonar, evidenciando-se discreta cianose, baqueteamento ungueal e face pletórica.



**Figura 15.14 (b):** Portador da síndrome de Down de etnia negra.



**Figura 15.14 (c):** Portador da síndrome de Down de origem oriental.



**Figura 15.14 (d):** Gêmeos dizigóticos do mesmo sexo portadores da trissomia simples do cromossomo 21 (por não-disjunção).

## CONSIDERAÇÃO FINAL

Necessitamos mais informações sobre anatomia e função cardíaca das pessoas com síndromes e sem Cardiopatias Congênitas, enfatizando a grande importância no diagnóstico pré-natal do minucioso estudo morfológico fetal dirigido ao sistema cardiovascular com a ecodopplercardiografia fetal colorida, além de evocarmos os grupos multidisciplinares ao envolvimento do diagnóstico prematuro e preventivo.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- . AASE, J.. Diagnostic dysmorphology. Plenum Medical Book Company, London, A detailed text of the art and science of dysmorphology, 1990;
2. BACCHUS, C., Sterz, H., Buselmaier, W., Sahai, S. (1987). Trisomy 19 in the mouse: investigations on embryonic morphology and behavioural defects. In: Proceedings of the 7th International Congress of Human Genetics, 22.-26.9.1986, BERLIN. BERLIN, Heidelberg, New York: Springer;
3. BINDER, M. The teratogenic effects of a bis (dichloroacetyl) diamine on hamster embryos: aortic arch anomalies and the pathogenesis of the DiGeorge syndrome. *Am. J. Pathol*, 118:179-193, 1985;
4. BUCHIN, P., Levy, J., Schullinger, J.. Down's syndrome and the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 8:111-114, 1986;
5. CARTER, C.O. The inheritance of common congenital malformations. *Prog Med Genet* 4:59-83, One of the early reviews of the inheritance of the common congenital malformations, 1965;
6. CHEITLIN, M.D., Sokolow, M., Mellroy, M.B., editors. Pages 359-571, 585-637 in: *Clinical cardiology*, 6th ed, Appleton & Lange, 1993;
7. DAVISSON et al; The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploid conditions; Wiley-Liss, Inc; 1993; pg. 128;
8. DEVEREAUX, R.B., Brown, W.T.: Structural heart disease. Pages 192-221 in: *The Genetic Basis of Common Diseases*, King RA, Rotter JI, Motulsky AG, editors, Oxford University Press, 1992;
9. EMMANUEL, R., Withers, R.: The cardiomyopathies. pages 1263-1272 in: *Principles and Practice of Medical Genetics*, 2nd ed, Emery AEH, Rimoin DL, editors, Churchill Livingstone, 1990;
10. EPSTEIN, C.J. The Consequences of Chromosome Imbalance: Principles, Mechanisms, and models. New York: Cambridge University Press, 1986;
11. EPSTEIN, C.J., Vekemans, M.. Genetic control of the survival of murine trisomy 16 fetuses. *Teratology* 42: 571-580, 1990;
12. FRIAS, J.L.: Genetic Issues of Congenital Heart Defects. Pages 237-243 in: *Pediatric Cardiology*, Gessner IH, Victoria BE, editors, WB Saunders, 1993;
13. GODFREY, M.: The Marfan syndrome. Pages 51-123 in: *McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue*, 5th ed, Beighton P, editor, Mosby-Year Book, 1993;
14. GOTTO, A.M.: Etiology, diagnosis and treatment of the lipid transport disorders. Pages 23-49 in: *Progress in Cardiology*, Yu PN, Goodwin JF, Editors, Lea & Febiger, 1988;
15. GRAHAM, J.M., Smith's recognizable patterns of human deformation, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, an illustrated guide to human deformations and how they are caused, 1988;
16. HACKENSELLNER, H.A. Arteria subclavia lusoria bei einem 14,5 mm langen menschlichen Embryo. *Anat. Anz.*, 102;204-209, 1955;
17. HOFFMAN, J.I., Congenital Heart Disease, *Ped Clin N Amer* 37;1:25., 1990;
18. JONES, K.L., Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4th ed, WB Saunders, 1988;
19. JONES, K.L.. Smith's recognisable patterns of human malformation, 4th edn. Saunders, Philadelphia, The standard paediatric text-book guide to syndromes, 1988;
20. KALTER, H., Warkany, J.. Congenital malformations. (In two parts.) *New England Journal of Medicine* 308:424-431, 491-497, A detailed review of the known causes of congenital malformations, 1983;
21. KELLEY, D.P., Strauss, A.W., Mechanisms of Disease: Inherited cardiomyopathies. *New. Eng. J. Med* 330:913, 1994;
22. KIRBY, M.L., Bockman, D.E.. Neural crest and normal development: a new perspective.

- Anat Rec 209:1-6, 1984;
23. KNOX, G., Ten Bensele, R.. Gastrointestinal malformations in Down's syndrome. *Minn Med* 55:542-544, 1972;
  24. KREISBER, R.A., Segerst JP, editors, *Plasma Lipoproteins and Coronary Artery Disease*, Blackwell Scientific, 1992;
  25. KURNIT, D., Aldridge, J., Matsuoka, R., Matthysse. Increased adhesiveness of trisomy 21 cells and atrioventricular canal malformations in Down syndrome: a stochastic model. *Am J Med Genetics* 20:385-399, 1985;
  26. MARINETTI, G.V., *Disorders of lipid metabolism*, Plenum Press, 1990;
  27. MARINO, B., Cardiac aspects. IN: Pueschel, S.M. eds. *Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome*. Baltimore, Paul H. Brookes, cap.9, pg 91-104, 1992;
  28. MCKUSICK, V.A.. *Mendelian Inheritance in Man (MIM)*. Ed: Johns Hopkins University Press, 1995;
  29. MICHELS, V.V., Riccardi, V.M.: Congenital heart defects. Pages 1207-1238 in: *Principles and Practice of Medical Genetics*, 2nd ed, Emery AEH, Rimoin DL, editors, Churchill Livingstone, 1990;
  30. MIYABARA, S., Gropp, A., Winking, H.. Trisomy 16 in the mouse fetus associated with generalized edema and cardiovascular and urinary tract anomalies. *Teratology* 25:369-380, 1982;
  31. MIYABARA, S., Sugihara, H., Yonemitsu, N., Yun, K.. Comparative study of phenotypic expression of mice trisomy 16 by different female strains: Attempt at an animal model for human trisomy 21. *Congenital Anomalies* 24:283-292, 1984;
  32. MOTULSKY, A.G., Brunzell, J.D.: *The Genetics of Coronary Atherosclerosis*. In: *The Genetic Basis of Common Diseases*, King RA, Rotter JI, Motulsky AG, editors, Oxford University Press, 1992;
  33. MUSTACCHI, Z. & Rozone, G.. *Síndrome de Down - Aspectos Clínicos e Odontológicos*. CID Editora Ltda., 1990;
  34. MUSTACCHI, Z.. *Incidência de Colecistólitiase em Síndrome de Down - Aspectos Específicos de Diagnóstico: Genético, Clínico e Laboratorial*. Dissertação de Mestrado USP, Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 1996;
  35. PARK, M.K.: *The Pediatric Cardiology Handbook*, Mosby-Year Book, 1991;
  36. PEXIEDER, T., Miyabara, S., Gropp, A. Congenital heart disease in experimental (fetal) mouse trisomies: incidence. In: Pexieder T (ed.), "Perspectives in Cardiovascular Research, Vol. 5: Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis". New York: Raven Press, pp 389-399, 1981;
  37. PIERPONT, M.E.M., Moller, J.H., editors: *Genetics of cardiovascular disease*, Martinus Nijhoff, 1987;
  38. RIOPEL, D.A.: The heart. Pages 237-253 in: *Human Malformations and related Anomalies*, Steven RE, Hall JG, Goodman RM, eds, Oxford University Press, 1993;
  39. ROBINSON, A., Linden, M.G.: *Clinical Genetics Handbook*, 2nd ed, Blackwell Scientific, 1993;
  40. ROWE, R., Uchida, I.. Cardiac malformation in mongolism. *Am. J. Med.* 31:726-35, 1961;
  41. RUGH, R.. *The Mouse. Its Reproduction and Development*. Minneapolis: Burges, 1968;
  42. SCRIVER, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D.. editors: *Lipoprotein and lipid metabolism disorders*. Pages 1127-1302 in: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed, Part 7;
  43. SILVA, M.V.D. , *O Coração na Síndrome de Down*. IN: Mustacchi, Z.. *Síndrome de Down, Aspectos Clínicos e Odontológicos*. SP, Cid Editora, cap. 4, pg. 119-130, 1990;
  44. SMITHELLS, R.W., Newman, C.G.H. Recognition of thalidomide defects. *Journal of Medical Genetics* 29:716-723, A comprehensive account of the spectrum of abnormalities caused by thalidomide, 1992;
  45. SPRANGER, J., Benirschke, K., Hall, J.G. et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. *Recommendations* 100-160-165, A short paper providing a classification

- and clarification of the terms used in describing birth defects, 1982.
46. STERZ, H., Buselmaier, W., Bacchus, C., Gromier, L., Eppler, E.. Defects of skeletal morphology, density, and structure in mouse fetuses with trisomy 16. *Teratology* 40:627-639, 1989;
  47. UTERMANN, G.: Coronary heart disease. Pages 1239-1262 in: *Principles and Practice of Medical Genetics*, Emery AE, Rimoin DL, editors, 2nd ed, Churchill Livingstone, 1990;
  48. WHITTEMORE, R., Wells, J.A., Castellsague, X.: A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *Jacc.* 23:1459, 1994;
  49. WRIGHT, T., Orkin, R., Destrempe, M., Kurnit, D.. Increased adhesiveness of Down syndrome fetal fibroblasts in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:2426-2430, 1984.