

Feto Portador de Síndrome de Turner e Tetralogia de Fallot Associadas à Elevação de Alfa-fetoproteína Materna.

Fetal Turner Syndrome and Tetralogy of Fallot Associated with Elevated Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Levels.

Eduardo Vieira Neto, Jaime Liberman, Armando A. Fonseca

RESUMO

A síndrome de Turner fetal e suas complicações, a hidropisia e o higroma cístico, podem produzir alteração dos marcadores bioquímicos de soro materno inicialmente utilizados no rastreamento de síndrome de Down e de defeitos de tubo neural (DTN). Os autores relatam o caso de uma gestante de 37 anos, que foi rastreada para síndrome de Down e DTN no início do 2º trimestre. Foi constatado aumento da alfafetoproteína de soro materno (MSAFP) e o rastreamento foi considerado positivo para DTN. Foi realizado exame ultra-sonográfico tridimensional, que não demonstrou nenhuma anormalidade fetal ou placentária, caracterizando o caso como elevação idiopática de MSAFP. No 3º trimestre, a gravidez evoluiu com acentuada oligodrâmnia e alteração do fluxo uteroplacentário, obrigando à instituição de terapia com corticosteróides e parto cesáreo na 34ª semana gestacional. O conceito do sexo feminino foi encaminhado à UTI neonatal, onde foram diagnosticadas tetralogia de Fallot e síndrome de Turner. Esse caso incentivou os autores a rever a literatura sobre marcadores bioquímicos de soro materno na síndrome de Turner e nas malformações cardíacas congênitas. Ao final, propõe-se um protocolo para elevação idiopática de MSAFP.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Turner. Alfa-fetoproteína. Tetralogia de Fallot. Malformações fetais.

Introdução

A síndrome de Turner é, na maioria das vezes, consequência da monossomia do cromossomo X. Sua frequência é de 1:5000 nascidos vivos, ou

1:10000 nascidos vivos do sexo feminino. No entanto, esse número representa apenas uma pequena proporção dos conceitos com o cariótipo 45,X, pois, estima-se que 95% deles são espontaneamente abortados. Kajii et al.⁹, num estudo de 639 abortos espontâneos que incluíam fragmentos de membrana, sacos embrionários vazios, embriões e fetos com ≤ 100 mm de comprimento cabeça-nádega, encontraram 10% dos produtos com o cariótipo 45,X. Num recente estudo compreendendo 691 abortos espontâneos com menos de 20 semanas de idade gestacional, Griffin et al.⁴, encontraram 3,9% das culturas de células do estroma de vilos coriais ou preparações

Laboratório DLE e Centro de Diagnóstico e Pesquisa
Dr. Raymundo Britto APAE-Rio, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Correspondência:
Eduardo Vieira Neto
Laboratório DLE
Av. N. S. de Copacabana, 1018/8º andar
Cep: 22060-000 Rio de Janeiro-RJ
Tel.: (021)523-3000; fax: (021)521-9928.
e-mail: dle@mls.com.br

diretas do citotrofoblasto com o cariótipo 45,X.

É desconhecida a incidência de síndrome de Turner em fetos no 2º trimestre gestacional. Entretanto ela pode ser calculada levando-se em conta a sua incidência a termo (1:5000 nascidos vivos), e o fato de que 70% dos fetos com síndrome de Turner são espontaneamente abortados entre a 16ª semana e a termo⁷, chegando-se a uma incidência de 1:1560. O contraste entre o quadro clínico relativamente benigno apresentado pelos nascidos vivos com o cariótipo 45,X e a alta mortalidade dos embriões com esse mesmo cariótipo, conduziu à teoria de que há a necessidade da presença dos dois cromossomos sexuais para a sobrevivência do embrião e do feto no início da gravidez⁸.

O rastreamento de defeitos de tubo neural pela alfafetoproteína de soro materno (MSAFP) e da síndrome de Down por múltiplos marcadores bioquímicos pode também detectar outras cromossomopatias fetais, como a síndrome de Edwards (trissomia do 18) e anomalias dos cromossomos sexuais, inclusive a síndrome de Turner. Nessa síndrome a situação dos marcadores de soro materno é complicada pela possibilidade de ocorrência de hidropisia e hígroma cístico, condições que por si só podem produzir alterações desses marcadores.

A síndrome de Turner é uma das causas de elevação de MSAFP sem causa aparente, isto é, com estudo ultra-sonográfico morfológico (ultra-som nível II) de 2º trimestre normal.

Relatamos um caso de gestação afetada por síndrome de Turner, complicada com cardiopatia congênita, que cursou com elevação de MSAFP durante o 2º trimestre gestacional. O caso é discutido à luz das controvérsias acerca das condutas diagnósticas a serem tomadas em caso de elevação de MSAFP de causa desconhecida.

Foi também levantada a literatura médica pertinente a marcadores bioquímicos de soro materno nessa síndrome e em cardiopatias congênicas, cotejando-se os dados da literatura com o caso em questão.

Relato do Caso

Paciente JMS, 37 anos, gesta III, para 0. Primeira gravidez em 1988, aos 30 anos, que terminou em aborto espontâneo de causa desconhecida, na 15ª/16ª semana.

Na segunda gravidez, aos 32 anos, com feto único, foi diagnosticado útero bicorno por estudo ultra-sonográfico. A gravidez evoluiu bem sem intercorrências até 31 semanas e 5 dias, quando ocorreu morte fetal súbita em razão da rotura alta

de membranas. A paciente foi submetida à operação cesárea para retirada de feto morto. Evoluiu bem no pós-operatório sem intercorrências.

Aos 37 anos, terceira gravidez, à qual nosso estudo se refere, apresentava DUM de 21/07/95 e DPP para 26/04/96. A gravidez foi confirmada pela dosagem de β -hCG (7450 mUI/ml) e estudo ultra-sonográfico em 08/09/95. Esse mostrou saco gestacional único e tópico, contendo embrião de 6/7 semanas, confirmando a idade gestacional obtida pela DUM (7 semanas).

No início do 2º trimestre, com 14 semanas e 6 dias de gestação, a paciente foi submetida a rastreamento de defeitos de tubo neural e de síndrome de Down por marcadores bioquímicos de soro materno. Foram obtidos os seguintes resultados: MSAFP = 71,5 UI/ml; β -hCG livre = 21,4 ng/ml. Esses valores foram inseridos em *software* específico (Wallac Oy, Turku, Finlândia) que automaticamente ajusta os resultados ao peso materno e compara-os às medianas de gestações de mesma idade gestacional, não-afetadas, obtidas pelos autores em estudo prévio¹⁷. O *software* gerou os seguintes múltiplos da mediana (MoM): MSAFP 2,52 MoM, β -hCG livre 1,00 MoM, bem como um risco de síndrome de Down, a termo, < 1:10000, pela associação dos resultados dos marcadores bioquímicos com a idade materna. O risco de síndrome de Down foi inferior tanto naquele esperado apenas pela idade materna (1:248), quanto em nível de corte (1:250) para rastreamento dessa síndrome. No entanto, o rastreamento de defeitos de tubo neural e de fechamento de parede abdominal anterior foi considerado positivo, pois os níveis de AFP (2,52 MoM) foram superiores ao nível de corte, 2,50 MoM.

Em razão das controvérsias da literatura quanto aos métodos diagnósticos a serem aplicados em caso de elevação de MSAFP¹⁶: estudo ultra-sonográfico morfológico de 2º trimestre (ultra-som nível II) somente, ou seguido de amniocentese com dosagem de alfafetoproteína e acetilcolinesterase no líquido amniótico, optou-se pelo primeiro protocolo. Foi realizado exame ultra-sonográfico tridimensional com 22 semanas e 5 dias de amenorréia, com os seguintes resultados: feto único, em situação longitudinal e apresentação pélvica, dorso posterior; biometria fetal normal, sem evidências de alterações do encéfalo, da coluna vertebral e do abdome fetal. A placenta era corporal posterior, com grau I de maturidade; normoidrâmnia. A idade gestacional compatível com 21 semanas.

Com 27 semanas e 6 dias de amenorréia foi realizado novo estudo ultra-sonográfico que mostrou feto em situação transversa, com cabeça à direita e dorso posterior. A biometria fetal

mostrava crescimento fetal na curva inferior da normalidade; placenta fúndica e corporal posterior; grau de maturidade placentária I; normoidrâmnia e idade gestacional compatível com 26 semanas. Dopplerfluxometria realizada na mesma data mostrou alteração do fluxo uteroplacentário bilateralmente (artérias uterinas com incisuras e alterações dos índices de resistência e pulsátil).

Em virtude das alterações do crescimento fetal e do fluxo uteroplacentário, optou-se por acompanhamento da gravidez com ultrasonografias e dopplerfluxometrias seriadas. Nova ultra-sonografia realizada com 29 semanas e 3 dias de amenorréia mostrou feto em situação longitudinal, apresentação pélvica, dorso anterior; placenta corporal posterior, grau de maturidade placentária I, oligoidrâmnia moderada; idade gestacional compatível com 28 semanas. Dopplerfluxometria de mesma data mostrava persistência das alterações do fluxo uteroplacentário, com incisuras bilaterais e alterações dos índices à direita.

Prevedo-se a possibilidade de interrupção da gravidez antes do termo, foi iniciado corticosteróide. Também foi administrada aspirina na tentativa de melhorar o fluxo uteroplacentário.

Com 33 semanas e 5 dias de amenorréia foram realizados estudos ultra-sonográfico, dopplerfluxometria e cardiocardiografia com análise computadorizada. O estudo ultra-sonográfico mostrava oligoidrâmnia acentuada; grau de maturidade placentária II; idade gestacional compatível com 30 semanas; perfil biofísico fetal com escore de 8. Persistiam as alterações do fluxo uteroplacentário na dopplerfluxometria, e a análise computadorizada da cardiocardiografia mostrava traçado normal, compatível com boa vitabilidade fetal.

Em face de um quadro de oligoidrâmnia severa, optou-se pela interrupção da gravidez pelo parto cesáreo na 34^a semana de amenorréia (30 semanas e 2 dias pela USG).

O conceito era do sexo feminino, apresentando APGAR 8/9, peso de 1945 g.

A recém-nascida foi transferida para unidade de terapia intensiva neonatal onde permaneceu por 21 dias. Durante sua internação foi feito diagnóstico de tetralogia de Fallot. Algumas alterações dismórficas associadas à cardiopatia levaram a pensar em quadro sindrômico. Foram essas as alterações: presença de pregas epicânticas, distância intermamilar aumentada, linfedema congênito do dorso dos pés. Foi realizada análise citogenética que mostrou o cariótipo 45,X, caracterizando síndrome de Turner. A criança evoluiu relativamente bem, vindo a ter alta da unidade de terapia intensiva. Foi a óbito com 1

ano e 3 meses no pós-operatório imediato de correção cirúrgica da tetralogia de Fallot.

Discussão

A associação entre gravidez afetada pela síndrome de Turner e outras cromossomopatias sexuais e a elevação dos níveis de AFP de soro materno é relatada desde a década de 80, quando foram iniciados os programas de rastreamento de defeitos de tubo neural pela dosagem de MSAFP nos EUA e Reino Unido. Feuchtbaum et al.³, 1995, fizeram uma revisão de 9 estudos de determinação do cariótipo fetal após encontro de aumento não-explicado de MSAFP, ou seja, após exclusão de causas bem determinadas de aumento de MSAFP, tais como gravidez gemelar, presença de defeitos de tubo neural ou de fechamento de parede abdominal anterior. Os estudos que utilizaram nível de corte de 2,0 MoM, com 3074 amniocentese realizadas, mostraram uma taxa de incidência de anormalidades cromossômicas estatisticamente não-diferente da taxa observada na população geral: 5,54% contra 5,69%, respectivamente ($\chi^2 = 1,32$, $p = 0,98$).

Já os três estudos que utilizaram nível de corte de 2,5 MoM, incluindo o dos próprios autores (Programa de Rastreamento pela Alfafetoproteína da Califórnia), correspondendo a 8871 amniocentese realizadas, mostraram uma taxa de incidência de anormalidades cromossômicas de 10,93, sendo 4,96 para os cromossomos sexuais e 5,97 para os autosomos, ambas estatisticamente diferentes das taxas observadas na população geral, 3,02 e 2,67, respectivamente ($p = 0,002$ para os cromossomos sexuais e $p \leq 0,001$ para os autosomos).

O nível de corte de nosso programa é de 2,5 MoM, e caso os dados de Feuchtbaum et al.³ estejam corretos, espera-se que a incidência de cromossomopatias sexuais, incluindo a síndrome de Turner, no grupo de gestantes com aumento de MSAFP seja maior do que na população em geral. Portanto, havia a indicação de amniocentese para obtenção de material para determinação do cariótipo fetal no caso relatado mesmo na ausência de sinais ultra-sonográficos de anormalidade fetal.

Há uma certa confusão no meio obstétrico nacional sobre o papel da amniocentese nos casos de aumento de MSAFP, pelo impacto dos métodos ultra-sonográficos de alta resolução. No que concerne aos defeitos de tubo neural e de fechamento de parede abdominal anterior, pacientes com aumento de MSAFP podem ser avaliadas por ultra-sonografia de alta resolução,

podendo ser abandonada a amniocentese para dosagem de AFP e acetilcolinesterase no líquido amniótico, como mostraram Sepulveda et al.¹⁶. Já a amniocentese objetivando o estudo citogenético fetal em casos de aumento de MSAFP é uma questão ainda em aberto, havendo necessidade de mais estudos para dirimir as dúvidas quanto à conduta mais apropriada.

Outra questão que este caso levanta é o comportamento da síndrome de Turner no rastreamento com múltiplos marcadores, inicialmente concebido para a síndrome de Down. A análise desses marcadores é complicada pelo fato de muitos fetos com síndrome de Turner apresentarem hidropisia e/ou higroma cístico. Saller et al.¹⁵ analisaram amostras de soro materno de 2º trimestre gestacional, obtidas antes da amniocentese, em 7 casos hidróticos e 8 não-hidróticos com síndrome de Turner fetal. Concluíram que a hidropisia, e não a aneuploidia por si mesma, era responsável pela elevação dos níveis de gonadotrofina coriônica humana, que em conjunto com a diminuição dos níveis de estriol não-conjugado (observado em casos hidróticos e não-hidróticos) resultavam na identificação dos casos hidróticos de síndrome de Turner fetal como de gestações de risco aumentado de síndrome de Down. Os dados de Saller et al.¹⁵ foram amplamente confirmados por Wenstrom et al.¹⁸, comparando 4 grupos distintos de fetos: (1) com síndrome de Turner e hidropisia/higroma; (2) com síndrome de Turner sem hidropisia/higroma; (3) com hidropisia/higroma sem síndrome de Turner; (4) fetos ultra-sonograficamente normais com outras aneuploidias dos cromossomos sexuais.

No caso por nós relatado não foi observada elevação dos níveis de β -hCG livre. Isso combinado com o aumento de MSAFP, gerou um risco para síndrome de Down extremamente baixo, <1:10000. No entanto, Laundon et al.¹⁰, 1996, consideraram β -hCG livre como o marcador mais eficaz no rastreamento de síndrome de Turner fetal, com uma mediana de 4,04 MoM nas gestações afetadas. O único caso de aumento de MSAFP relatado por esses autores foi um caso de síndrome de Turner envolvendo um isocromossomo X [46,X,i(X)(q10)].

Um método de rastreamento de cromossomopatias que também poderia ter sido utilizado neste caso é a medida da translucência nucal entre 10 e 14 semanas de gestação, cuja terminologia mais correta seria hipocogenicidade ou ecopenia nucal. Pandya et al.¹⁴, num estudo envolvendo 1015 fetos submetidos à cariotipagem por biópsia de vilos coriais pelo aumento da medida da translucência nucal, encontraram uma incidência de síndrome de Turner nove vezes

superior à incidência dessa síndrome numa população não-selecionada de gestantes submetidas à mesma metodologia invasiva devido à idade avançada. É interessante observar que anomalias do coração e dos vasos da base podem estar implicadas na patogenia do aumento da translucência nucal em fetos com ou sem alterações cromossômicas. Isso levou Hyett et al.⁸, a especular sobre o uso da medida da translucência nucal como método de rastreamento de cardiopatias fetais.

Por último, convém discutir a possível associação entre níveis elevados de MSAFP e malformações cardíacas congênitas. Seis trabalhos publicados até agora abordaram esse tema. Quatro desses trabalhos, somados, corresponderam a 8 recém-nascidos com malformações cardíacas congênitas num total de 1336 mulheres com aumento de MSAFP (6,0:1000)^{2,11,12,13}. Caso fossem excluídos os casos em que a elevação da MSAFP foi explicada por ultra-sonografia, ou por determinação do cariótipo, a incidência de defeitos cardíacos congênitos entre os conceptos de mães com elevação idiopática foi de 8:1018 (7,9:1000). Essa estimativa é similar à incidência esperada para a população geral (5,51 a 8,56:1000), o que sugere que níveis elevados de MSAFP não estão associados com um risco elevado de malformações cardíacas congênitas. Dois estudos mais recentes, um canadense⁵ e outro húngaro⁵, fizeram referência a um número maior de casos de recém-nascidos com malformações cardíacas congênitas, 53 casos. Apenas 2 desses conceptos eram de mães que apresentaram aumento de MSAFP $\geq 2,5$ MoM, no 2º trimestre de gestação.

A elevação de MSAFP no caso por nós relatado, deve-se provavelmente à síndrome de Turner e não à tetralogia de Fallot. Diante do que discutimos acima, propomos a seguinte conduta em caso de elevação idiopática de MSAFP, isto é, com ausência de sinais ultra-sonográficos de defeitos de tubo neural ou de fechamento de parede abdominal anterior: amniocentese para avaliação de cariótipo fetal, podendo também ser solicitada dosagem de AFP e acetilcolinesterase no líquido amniótico, caso haja dúvidas quanto à qualidade do equipamento ou da equipe envolvida no estudo ultra-sonográfico. Os estudos ultra-sonográficos deverão ser repetidos regularmente para seguimento do crescimento fetal e do volume de líquido amniótico. Também estão indicados dopplerfluxometria e avaliação de perfil biofísico fetal. No entanto, não está justificado o acréscimo de ecocardiografia fetal de rotina, pois não há uma clara associação entre malformações cardíacas congênitas e aumento de MSAFP.

SUMMARY

Turner syndrome and its complications, hydrops and cystic hygroma, can produce alterations in maternal serum biochemical markers used in screening for Down's syndrome and neural tube defects (NTD). The authors report the case of a 37-year-old pregnant woman, screened for Down's syndrome and NTD in the second trimester of pregnancy. The maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) level was increased and the test was considered screen positive for NTD. A three-dimensional ultrasound investigation was performed, but no fetal or placental anomalies were found, indicating a case of unexplained increased MSAFP. In the third trimester severe oligohydramnios and disturbances in uteroplacental arterial circulation developed, requiring corticosteroid therapy and premature cesarean section at the 34th week of gestation. The female newborn was transferred to a neonatal ICU and tetralogy of Fallot and Turner syndrome were diagnosed. This case prompted the authors to review the literature on maternal serum biochemical markers in Turner syndrome and congenital heart defects and to propose a protocol for unexplained increased MSAFP.

KEY WORDS: Turner syndrome. Alpha-fetoprotein. Tetralogy of Fallot. Fetal malformations.

Referências

- Albar H, MacDonald KM, Harman CR, Evans JA, Chodirker BN. Elevated MSAFP levels and congenital heart defects: lack of an association. **Am J Med Genet** 1994; **49:337-340**.
- Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. **Obstet Gynecol** 1988; **72:709-713**.
- Feuchtbaum LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson G, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. **Obstet Gynecol** 1995; **86:248-254**.
- Griffin DK, Millie EA, Redline RW, Hassold TJ, Zaragoza MV. Cytogenetic analysis of spontaneous abortions: comparison of techniques and assessment of the incidence of confined placental mosaicism. **Am J Med Genet** 1997; **72:297-301**.
- Hajdú J, Bardóczy Z, Papp Z, Szabó M, Veress L. Elevated MSAFP levels and congenital heart defects: are there associations? **Am J Med Genet** 1995; **58:292**.
- Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, Goedde HW. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? **Hum Genet** 1992; **88:288-294**.
- Hook EB, Topol BB, Cross PK. The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively: new data and estimates of the excess and relative risk of late fetal death associated with 47,+21 and some other abnormal karyotypes. **Am J Hum Genet** 1989; **45:855-861**.
- Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. **Ultrasound Obstet Gynecol** 1997; **10:242-246**.
- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. **Hum Genet** 1980; **55:87-98**.
- Laundon CH, Spencer K, Macri JN, Anderson RW, Buchanan PD. Free beta hCG screening of hydropic and non-hydropic Turner syndrome pregnancies. **Prenat Diagn** 1996; **16:853-856**.
- Milunsky A, Alpert E. Results and benefits of a maternal serum a-fetoprotein screening program. **JAMA** 1984; **252:1438-1442**.
- Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung Y, Jick H, Rothman KJ, Willet W. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum a-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. **Am J Obstet Gynecol** 1989; **161:291-297**.
- Oman-Ganes LA, Shapiro LR, Cummings KR, Lorsung EM, Fish B, Gewitz MH. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein due to fetal cardiac disease. **Am J Hum Genet [Suppl]** 1991; **49:227**.
- Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. **Ultrasound Obstet Gynecol** 1995; **5:15-19**.
- Saller DN Jr, Canick JA, Schwartz S, Blitzer MG. Multiple-marker screening in pregnancies with hydropic and nonhydropic Turner syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 1992; **167:1021-1024**.
- Sepulveda W, Donaldson A, Johnson RD, Davies G, Fisk NM. Are routine alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase determinations still necessary at second-trimester amniocentesis? Impact of high-resolution ultrasonography. **Obstet Gynecol** 1995; **85:107-112**.
- Vieira Neto E, Cardoso CBMA, Carvalho ECD, Fonseca AA. Marcadores bioquímicos utilizados em rastreamento pré-natal de síndrome de Down e defeitos de tubo neural no segundo trimestre de gestação: medianas de um grupo brasileiro de gestantes. **J Bras Patol** 1996; **32:179-187**.
- Wenstrom KD, Boots LR, Cospser PC. Multiple marker screening test: identification of fetal cystic hygroma, hydrops, and sex chromosome aneuploidy. **J Matern Fetal Med** 1996; **5:31-35**.