

# Trissomia 21

## Síndrome de Down

### Novos recursos para o diagnóstico e seguimento



Protocolo de avaliação e acompanhamento da pessoa com Trissomia 21 • Página 4

Afecções otorrinolaringológicas na Trissomia 21 • Página 7

Novos exames genéticos em Pediatria • Página 9

*Apadrinhe uma  
criança com  
deficiência intelectual.  
**Abrace essa causa!***

***Estudos científicos apontam  
que as intervenções  
terapêuticas na primeira  
infância, alcançam melhores  
resultados quanto mais cedo  
forem iniciadas.***

Seja um Padrinho Amigo  
da APAE DE SÃO PAULO e  
contribua com o atendimento  
de crianças de 0 a 6 anos com  
deficiência intelectual.



Saiba mais:  
[www.apaesp.org.br/padrinho](http://www.apaesp.org.br/padrinho)

Serviço de Estimulação  
e Habilitação da  
APAE DE SÃO PAULO

# **Padrinho Amigo**



**APAE  
DE SÃO PAULO**

 [instagram.com/apaesp](https://www.instagram.com/apaesp)  
 [facebook.com/apaedesaopaulo](https://www.facebook.com/apaedesaopaulo)  
 [linkedin.com/company/apaedesaopaulo](https://www.linkedin.com/company/apaedesaopaulo)  
 [youtube.com/apaedesaopaulo](https://www.youtube.com/apaedesaopaulo)  
 [twitter.com/apaedesaopaulo](https://twitter.com/apaedesaopaulo)



**Diretoria Executiva**

Presidente  
Sulim Abramovici  
1º Vice-presidente  
Renata Dejtiar Waksman  
2º Vice-presidente  
Claudio Barsanti  
Secretária-geral  
Maria Fernanda B. de Almeida  
1º Secretário  
Ana Cristina Ribeiro Zollner  
2º Secretário  
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck  
1º Tesoureiro  
Mário Roberto Hirschheimer  
2º Tesoureiro  
Paulo Tadeu Falanghe

**Diretoria de Publicações**

Diretora  
Cléa R. Leone  
Coordenadores do *Pediatra Atualize-se*  
Antonio Carlos Pastorino  
Mário Cícero Falcão

Departamentos colaboradores:  
Genética  
Otorrinolaringologia

Informações Técnicas

Produção editorial  
Sociedade de Pediatria  
de São Paulo  
Jornalista responsável  
Paloma Ferraz (MTB 46219)  
Revisão  
Rafael Franco  
Projeto gráfico e diagramação  
Lucia Fontes

Foto de capa:  
© DGLimages  
depositphotos.com

Periodicidade: bimestral  
Versão eletrônica: [www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

Contato comercial  
Karina Aparecida Ribeiro Dias:  
[karina.dias@apm.org.br](mailto:karina.dias@apm.org.br)  
Malu Ferreira:  
[malu.ferreira@apm.org.br](mailto:malu.ferreira@apm.org.br)

Contato produção  
Paloma Ferraz:  
[paloma@spsp.org.br](mailto:paloma@spsp.org.br)

# Trissomia 21

Abordar o tema da Trissomia 21 (T21), nomenclatura atual para a Síndrome de Down, em um exemplar do *Pediatra Atualize-se* é trazer ao pediatra a inclusão desse grupo de pacientes cada vez mais presente em nossos consultórios e salas de emergência. Antes esquecidos e afastados do convívio de todos, hoje sobrevivem e cada vez mais fazem parte de nossa comunidade como cidadãos pensantes e atuantes em todas as áreas da sociedade.

Saber como ultrapassar as fases iniciais da vida nesses pacientes e torná-los saudáveis e independentes é também função dos pediatras que os atendem e que devem antecipar problemas ou situações de vulnerabilidade.

Nesta edição, o Departamento de Genética da SPSP traz um texto sobre como avaliar, desde o nascimento, uma criança com suspeita da T21. A começar pelo seu diagnóstico correto e todos os testes de rotina para avaliação cardiológica, ortopédica e testes sensoriais que, uma vez diagnosticados, podem auxiliar na prevenção de sequelas graves e indicar o acompanhamento com especialistas.

O texto seguinte se refere à área de Otorrinolaringologia, onde os problemas das orelhas, nariz e faringe podem atingir mais de 50% das crianças com T21 e, novamente, seu tratamento contribui para a melhor interação social e sua total inclusão.

O último texto resume os exames genéticos que estão cada vez mais próximos de nosso dia a dia para o correto diagnóstico de doenças raras. Partimos de um simples cariótipo para testes genéticos cada vez mais sofisticados de parte ou de todo o genoma, que vêm se tornando viáveis do ponto de vista metodológico e econômico. Conhecer o exato ponto de uma doença rara pode trazer benefícios ainda não totalmente explorados e que podem avançar para correções dessas alterações genéticas num futuro bastante promissor.

Aproveitem mais este exemplar do *Pediatra Atualize-se!*

**Antonio Carlos Pastorino**  
Editor da Diretoria de Publicações



Saiki Cruz

## sumário

<b>Protocolo de avaliação e acompanhamento da pessoa com Trissomia 21</b>	<b>4</b>
por Patrícia Salmona e Zan Mustacchi	
<b>Afeções otorrinolaringológicas na Trissomia 21</b>	<b>7</b>
por Renata Di Francesco	
<b>Novos exames genéticos em Pediatria</b>	<b>9</b>
por Ciro Dresch Martinhago e Patricia Salmona	

# Avaliação e acompanhamento da pessoa com Trissomia 21

por Patrícia Salmona e Zan Mustacchi

Atualmente, observa-se uma tendência mundial em se evitar epônimos que são de difícil memorização. A comunidade médica tem optado, portanto, pela substituição para nomenclaturas mais descritivas. Seguindo essa tendência, tem sido proposto, desde 2017, que a terminologia “Síndrome de Down” seja atualizada para “Trissomia do cromossomo 21”, ou melhor, “Trissomia 21 (T21)”.

Frente ao nascimento de um provável bebê com T21, nossa primeira atitude, além de toda rotina neonatal habitual imprescindível, é de lembrarmos da necessidade de estender a investigação com alguns exames complementares.

O diagnóstico deve ser, a princípio, clínico e não depender de exames genéticos como cariótipo. Antes da alta, discutir e definir o momento da coleta do estudo genético comprobatório (cariótipo, *Fish*, *microarray* ou outros), visto que nas Diretrizes do Ministério da Saúde este exame poderá ser realizado até um ano de idade para que ocorra um adequado aconselhamento genético, o qual deve ser realizado preferencialmente por um geneticista.

## Na suspeita clínica ao nascimento, além de toda rotina neonatal habitual

1. Reforçar a importância da coleta do teste de triagem neonatal - teste do pezinho.
2. Avaliação cardiológica: com ecodopplercardiografia para todos, mesmo aqueles com “teste do coraçãozinho” normal.
3. Ultrassom de abdômen com rins e vias urinárias, para avaliar: dilatação pielocalicial, vícios de rotação, estenoses, atresias, colelitíase e outros. Lembrar que essas malformações abdominais podem estar prevalentes em 15% dessa população já ao nascimento (na realidade desde a vida fetal).
4. Ultrassom de articulação coxofemoral bilateral: ultrassom de quadril bilateral deve ocorrer mesmo naqueles com manobras de investigação coxofemoral normais (ex. Ortolani), principalmente antes de liberar para fisioterapia neuromotora.
5. Teste do reflexo vermelho (fundo de olho se for necessário).
6. Emissões Otoacústicas Evocadas (OEA) – ampliar com Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE), quando necessário.

7. Ultrassom transfontanela.
8. Hemograma completo: principalmente descartar síndromes mielodisplásicas e até leucoses.
9. Eventuais avaliações com especialistas.
10. Encaminhar para estimulação precoce.

## Avaliação cardiológica

- Avaliação clínica, com aferição de pressão arterial e palpação de pulsos periféricos.
- Eletrocardiograma (ECG).
- Radiografia de tórax com todos os arcos costais, frente e perfil.
- Ecodopplercardiografia bidimensional colorida.

Defeitos cardíacos congênitos constituem a principal malformação na T21. 50% dos nascidos apresentam cardiopatias congênitas e, muitas vezes, os sopros cardíacos não são audíveis ao exame clínico. Problemas cardíacos têm sido identificados na vida adulta, podendo ocorrer mesmo em pessoas que foram operadas em idades precoces, na forma de um regurgitamento aórtico e insuficiência mitral, seqüela mais frequente nesses pacientes e que pode trazer perda na qualidade de vida.

No raio-X de tórax devemos verificar todo arcabouço costal (caixa torácica inteira incluindo o último par de costelas) e avaliar todos os 12 pares de arcos costais, visto que 50-60% dos indivíduos com cromossomopatias, incluindo pessoas com T21, apresentam hipoplasia ou ausência do último par de costelas (considera-se a 12ª costela flutuante hipoplásica quando seu comprimento for menor que a metade do comprimento da 11ª costela).

## Confirmar e garantir

### → Avaliação de testes sensoriais

#### Triagem auditiva neonatal

- Otoscopia (para avaliação do conduto auditivo e alterações anatômicas).
- EOAs (Emissões Otoacústicas Evocadas).
- PEATE (Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico)/BERA (*Brainstem Evoked Response Audiometry*, em inglês).  
Logo ao nascimento, é necessário realizar uma cuidadosa avaliação auditiva para descartar possíveis anomalias

e disfunções que podem comprometer a orelha externa, média e interna. O conduto auditivo nessa população é mais estreito e horizontalizado, podendo haver, também, aumento da pilificação local. O monitoramento da audição é defendido como um dos principais fatores de garantia de uma linguagem mais funcional.

Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA) são números que chegam até 50% de “falhas” (decorrentes principalmente de condições anatômicas comuns na T21 e/ou dificuldades técnicas na realização do exame, como, por exemplo, excesso de vernix caseosa neonatal). Porém, em sua grande maioria, são situações transitórias e isso deve ser explicado aos pais na intenção de acalmá-los. Informar que se trata de um exame de “triagem” e deverá ocorrer um novo teste em momento oportuno. Recomenda-se a complementação da avaliação audiológica com PEATE entre três e seis meses de idade.

As pessoas com T21 têm uma hipoplasia no terço médio da face e alterações do epitélio respiratório, ou seja, epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado, atrapalhando a “toalete respiratória” através desse batimento ciliar coordenado. O palato alto, também descrito como ogival, reduz a cavidade bucal e respiratória e, com a hipoplasia malar bilateral, gera uma inadequação proporcional da língua, que é um músculo com níveis variados de hipotonia. Todo esse processo se traduz em uma pseudomacroglossia (não macroglossia), obrigando o órgão a ficar frequentemente protuso com abertura da cavidade bucal, o que muitas vezes impõe uma respiração oral com todos os seus malefícios. A braquicefalia é quase universal e o uso de “capacetes” não é recomendado, sempre abordando com bom senso caso a caso quando ocorrer uma maior dismorfologia.

A síndrome da apneia obstrutiva de sono (SAOS) é apresentada como sendo uma das patologias presentes na T21. Por volta dos três a quatro anos de idade, recomenda-se a realização de uma polissonografia para investigar as interrupções do sono e quedas da oxigenação cerebral, na tentativa de evitar possíveis consequências dessa patologia para o desenvolvimento cognitivo, desempenho escolar, taxa de crescimento e alterações comportamentais como, por exemplo, hiperatividade ou desatenção.

### Triagem oftalmológica neonatal

- Na avaliação clínica devemos descartar obstrução do canal lacrimal.
- Fundo de olho para afastar principalmente a suspeita de catarata.

É absolutamente recomendável um exame de rotina, logo após o nascimento, visando diagnosticar a presença de cataratas congênitas que devam ser removidas cirurgicamente o mais rápido possível e/ou outros problemas, como a obstrução dos canais lacrimais. Tonometria (aférrer a pressão ocular) quando necessária. Há, comumente, vícios de refração que poderão ser corrigidos caso a caso.

É importante citar que, frequentemente, podemos ob-

servar nistagmo horizontal por imaturidade. Situação secundária, conseqüente a uma neotenia (falta de maturação ontogenética).

Um outro exemplo de neotenia é um marcador clínico importante nessa população: ao fundo de olho (FO) de um bebê com T21 observamos, em praticamente 60% dessa população, um “aumento”, de caráter permanente, da vascularização retiniana e podemos usar, assim, o FO como mais um marcador para fechar o diagnóstico clínico preditivo de T21.

**ATENÇÃO:** Salienta-se um aumento de risco de hipersensibilidade a derivados da substância *atropina*, sendo importante alertar quanto ao uso de colírios de derivado atropínico para dilatar as pupilas.

### Ganho ponderal

- Lembrar que poderá haver uma perda do peso por volta de 15% nos 15 primeiros dias de vida.
- A velocidade de ganho ponderal nesse primeiro trimestre de vida gira em torno de 12 a 15g/dia.

Considerar o “apoio” de familiares para abordagem da suspeita junto à presença da criança com os pais e, dentro do possível, com o profissional de maior vínculo com a família.

Solicitar primeiro apoio da fonoaudiologia e orientação dirigida à amamentação exclusiva ao seio materno e/ou banco de leite, quando necessário.

### Antes da alta do berçário

Conferir *checklist* da efetividade de toda atenção, confiurando e enfatizando todo o apoio necessário em qualquer dúvida e encaminhando o paciente para eventuais especialistas, quando indicados (cardiologista, ortopedista etc.), além de já encaminhar para programar avaliação da fisioterapia neuromotora e fonoterapia.

### Bibliografia consultada

1. Brazil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down [cited 2019 Aug 30]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_cuidados\\_sindrome\\_down.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_cuidados_sindrome_down.pdf).
2. Down's Syndrome Association [homepage on the Internet]. Site [cited 2019 Aug 30]. Available from: <http://www.downs-syndrome.org.uk/>.
3. Mustacchi Z. Fundamentos de genética clínica e principais enfoques odontológicos. In: Mugayar LR, editor. Pacientes portadores de necessidades especiais - Manual de Odontologia e Saúde Oral. São Paulo (SP): Pancast; 2000. p. 47-110.
4. Mustacchi Z, Salmona P, Mustacchi R, Trissomina 21 (Síndrome de Down) - Nutrição, educação e saúde. São Paulo: Memnon; 2017.
5. Mustacchi Z. Curvas padrão pñdero-estatural de portadores de Síndrome de Down procedentes da região urbana da cidade de São Paulo [master's thesis]. São Paulo (SP): USP; 1996.
6. Mustacchi Z. Guia do bebê com Síndrome de Down. São Paulo (SP): Editora Nacional; 2009.
7. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências - síndromes e heranças. São Paulo (SP): CID Editora; 2000.
8. Mustacchi Z, Peres S. Síndrome de Down - aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo (SP): CID Editora; 1990.
9. Mustacchi Z. Incidência de colecistolitíase em Síndrome de Down - aspectos específicos de diagnóstico genético, clínico e laboratorial [master's thesis]. São Paulo (SP): USP; 1996.
10. Mustacchi Z. Tocando no futuro ensinando genética. Pinhais (PR): Editora Melo; 2011.
11. Bull MJ; Committee on Genetics. Clinical report- health supervision for children with Down Syndrome. Pediatrics. 2011;128:393-406.
12. Mustacchi Z. Puericultura na Síndrome de Down. In: Pessoa JH, editor. Puericultura: conquista da saúde da criança e do adolescente. São Paulo (SP): Atheneu; 2013. p. 469-83.
13. Mustacchi Z. Incidência, etiologia, fatores predisponentes e síndromes genéticas nas cardiopatias. In: Santana MV, editor. Cardiopatias congênitas no recém-nascido. 3ª ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2015. p. 99-126.
14. Down Syndrome Medical Interest Group [homepage on the Internet]. Protocolo [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.dsmig.org.uk/>.
15. Brazil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Protocolo das Diretrizes de atenção às Pessoas com Síndrome de Down 2013 [cited 2019 Aug 30]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_pessoa\\_sindrome\\_down.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf).

# ACESSE O SITE DA REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA



rpped.com.br

# Afecções otorrinolaringológicas na Trissomia 21

por Renata Di Francesco

A Trissomia 21 (T21) é a anomalia cromossômica congênita mais comum e sua incidência é de 1:700 nascidos vivos. No passado, o reconhecimento das afecções otorrinolaringológicas nesses pacientes, apesar de comuns, eram apenas descritas e raramente o tratamento era sugerido para uma melhor evolução destas doenças, pois eram consideradas parte da T21.

Com os avanços das últimas décadas, a expectativa de vida dessas crianças aumentou e atualmente muito se investe para que possam atingir seu máximo potencial de desenvolvimento.

Afecções das orelhas, nariz e faringe são tão comuns que pelo menos 50% das crianças com T21 fizeram ao menos uma consulta com o otorrinolaringologista e seu tratamento visa contribuir para melhor desenvolver habilidades, interação social, inclusão escolar e inserção profissional.<sup>1</sup>

Esses problemas são comuns em decorrências das anormalidades do terço médio da face, alterações da tuba auditiva, macroglossia, palato, oro e nasofaringe mais estreitas. Há hipotonia sistêmica e ainda atraso no desenvolvimento do sistema imunológico.

O otorrinolaringologista tem papel importante no acompanhamento da criança com T21, principalmente no que diz respeito a perda auditiva, respiração ruidosa, disfagia e distúrbios respiratórios do sono.<sup>2</sup> O acompanhamento com esse especialista contribui para maior aderência às recomendações das diretrizes.<sup>3</sup>

## Problemas auditivos

A perda auditiva é muito frequente na T21, entre 36-78%,<sup>4</sup> e deve-se sempre estar atento, pois sua consequência é devastadora no desenvolvimento da fala e até mesmo cognitivo. Recentemente, foi apontada relação entre a perda auditiva e QI mais baixo.<sup>4</sup>

As afecções da orelha na T21 aparecem já na orelha externa. O pavilhão auricular pode ter pequenas alterações, sendo comum hélice menos desenvolvida. O meato acústico externo é bem estreito, estenótico. Isso contribui para maior acúmulo de cerume, o que tende a melhorar com o crescimento da criança e um aumento do diâmetro do meato. Os mais acometidos são os menores de um ano, que têm o diâmetro menor que 4mm.

O cerume impactado pode causar a perda auditiva, comprometendo não apenas o desenvolvimento auditivo, mas

também o social e o intelectual. A recomendação é que a criança deve ser avaliada a cada três meses por um otorrinolaringologista para limpeza delicada do meato acústico externo.<sup>5</sup>

Dentre as condições mais frequentemente relacionadas, pode ocorrer a perda auditiva condutiva, devida a otite média com efusão (também chamada de otite média secreta ou serosa), consequência da disfunção da tuba auditiva, anormalidades da orelha e menor densidade de sua cartilagem.

A otite média crônica, além de impactar na perda auditiva, interfere no desenvolvimento cognitivo e de linguagem, interação social, comportamento e estresse familiar e, portanto, na qualidade de vida.<sup>6</sup>

Em decorrência das otites crônicas, por volta de 80% dos pacientes têm a necessidade de colocação de tubo de ventilação – muitas vezes pode haver uma perda residual e 63% necessitam de duas ou mais intervenções para colocação do tubo.<sup>6</sup> Após a colocação, observa-se uma grande melhora na qualidade de vida, bem como na autonomia e coordenação motora global.<sup>6</sup> A intervenção precoce reduz o risco de colesteatoma.

A perda auditiva sensorioneural é pouco comum. Porém, dentre as anormalidades mais comuns da orelha interna estão os canais semicirculares aumentados, fusão dos canais semicirculares, aqueduto vestibular e saco endolinfático alargado, estenose do meato acústico interno e hipoplasia do nervo auditivo.<sup>4</sup> As perdas neurosensoriais podem ser detectadas ao nascimento, a partir do “teste da orelhinha”, porém se houver falha, deve-se realizar exames mais específicos aos três meses de idade.<sup>3</sup>

## Respiração oral, roncos e apneia obstrutiva do sono

Aos cinco anos de idade, cerca de 5,8% das crianças apresentam sintomas de obstrução de vias aéreas superiores.<sup>1</sup>

As repercussões no sono são as mais comuns e são de etiologia multifatorial, incluindo a via aérea estreita, alterações da mandíbula, macroglossia, aumento das tonsilas faríngea e palatinas, hiperplasia do palato mole e hipotonia muscular.<sup>1</sup> Mas outros problemas também podem ocorrer, como estenose subglótica, *cleft* na laringe e laringomá-lacia.<sup>1</sup> Dentre as afecções laríngeas adquiridas, deve-se lembrar das paralisias das pregas vocais, principalmente esquerda, em decorrência de cirurgias cardíacas.

A apneia obstrutiva do sono acomete 57-90% das crianças, em oposição a 2-5% na população geral,<sup>7</sup> e o principal fator associado é o aumento das amígdalas e adenoides. Assim, a adenoamigdalectomia é um procedimento realizado quase que rotineiramente para tratamento da apneia obstrutiva e do distúrbio respiratório do sono.<sup>8</sup>

Essas crianças são mais propensas a obesidade, o que contribui para piora da apneia obstrutiva do sono. Uma revisão recente demonstrou que não há uma piora da obesidade ou ganho de peso na T21 após o procedimento cirúrgico.<sup>8</sup>

A apneia obstrutiva do sono caracteriza-se pela redução periódica do fluxo de ar, hipoxemia e hipercoercnia, sendo a polissonografia o exame padrão ouro para seu diagnóstico. Na T21, aproximadamente 10% das crianças apresentam polissonografia normal e 44%, apneia obstrutiva grave.<sup>7</sup>

A apneia resulta em uma redução da capacidade de aprendizado e contribui também para o atraso do desenvolvimento da linguagem e fala, comprometendo a flexibilidade cognitiva e a memória.<sup>9</sup>

A adenoamigdalectomia é o tratamento inicial de escolha e, apesar de proporcionar uma melhora importante da qualidade de vida, resulta em normalização dos índices de apneia e hipopneia (IAH) abaixo de 1, em 16-33% dos casos. Apneia residual pode ser causada por colapso faríngeo, macroglossia, glossoptose e mais comumente em decorrência de obesidade.<sup>9</sup>

A indicação de CPAP (pressão positiva contínua) ou BiPAP (*BI-level Positive Airway Pressure*) nem sempre é bem tolerada. Mais recentemente, tem-se discutido a sonendoscopia para o diagnóstico de múltiplos sítios de obstrução e indicação de outros tratamentos cirúrgicos. O estudo da terapia de estimulação do nervo hipoglossal também tem demonstrado bons resultados.<sup>9</sup>

Dessa forma, recomenda-se que a criança com Trissomia 21 deve ser submetida a:

- Avaliações periódicas para remoção do cerume; sugere-se a cada três meses.
- Avaliação auditiva completa ao nascimento (emissões otoacústicas e potencial evocado auditivo) e seguimento aos três meses para complementação diagnóstica, se necessário.
- Visitas periódicas para limpeza do meato acústico externo, a cada três ou seis meses.
- Timpanometria a cada seis meses.
- Avaliação auditiva comportamental com um ano.
- Audiometria infantil condicionada a partir de quatro anos.
- Avaliação auditiva anual a partir de cinco anos.
- Orientação em qualquer idade sobre apneia obstrutiva do sono e recomendação para realização de polissonografia aos quatro anos.

## Referências

1. Hamilton J, Yaneza MM, Clement WA, Kubba H. The prevalence of airway problems in children with Down's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;81:1-4.
2. Bassett EC, Musso MF. Otolaryngologic management of Down syndrome patients: what is new? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25:493-7.
3. AAP Bull, MJ. Clinical Report - Health Supervision for Children with Down Syndrome. *Pediatrics.* 2011; 128:393-406.
4. Kreicher KL, Weir FW, Nguyen SA, Meyer TA. Characteristics and progression of hearing loss in children with Down Syndrome. *J Pediatr.* 2018; 193:27-33.
5. Dy AE, Lapeña JF Jr. External auditory canal dimensions, age, and cerumen retention or impaction in persons with Down Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127:253-7.
6. Labby A, Mace JC, Buncke M, MacArthur CJ. Quality of life improvement after pressure equalization tube placement in Down syndrome: a prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;88:168-72.
7. Chamseddin BH, Johnson RF, Mitchell R. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: demographic, clinical, and polysomnographic features. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2019;60:150-7.
8. D'Esposito CF, Farhood Z, Baker AB, Nguyen SA, LaRosa AC, Lal C, et al. Assessment of weight gain following adenotonsillectomy in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;100:103-6.
9. Caloway CL, Diercks GR, Keamy D, de Guzman V, Soose R, Raol N, et al. Update on hypoglossal nerve stimulation in children with down syndrome and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2019;20 [Epub ahead of print].



# Novos exames genéticos em Pediatria

por **Ciro Dresch Martinhago e Patricia Salmona**

Em se tratando de testes genéticos, usualmente estamos falando sobre doenças raras, definidas como aquelas que afetam menos de um a cada 2 mil indivíduos na população geral.<sup>1</sup> Estima-se que existam aproximadamente 7 mil doenças raras diferentes, das quais cerca de 80% têm causas genéticas.<sup>2,3</sup> As doenças raras, coletivamente, são responsáveis por 35% das mortes no primeiro ano de vida e são causa importante de internações hospitalares pediátricas em países desenvolvidos.<sup>4,5</sup> Aproximadamente um terço das crianças nascidas com uma doença rara não viverá até os cinco anos de idade.<sup>1</sup>

As mutações ou variantes genéticas podem variar em tamanho, desde a substituição, deleção ou duplicação de um único par de bases, até variantes estruturais e numéricas que alteram o número de cópias de um cromossomo inteiro (aneuploidia) ou genoma (como em mosaicismo diploide/triploide). Não só as doenças causadas por essas variantes são individualmente muito raras, mas também há, geralmente, variabilidade clínica devido a penetrância do transtorno e expressividade de características individuais dentro das doenças. Uma proporção dessa variabilidade nas doenças genéticas pode ser atribuída à heterogeneidade do *locus* e à heterogeneidade alélica, que pode ser extrema – por exemplo, a característica clínica “deficiência intelectual” pode ser causada por variantes monoalélicas ou bialélicas, em um ou na combinação de mais de 700 genes diferentes.<sup>6,7</sup> Como consequência, a maioria das doenças genéticas raras não tem apresentações clínicas uniformes e o diagnóstico clínico clássico é extremamente difícil, pois normalmente dependem do reconhecimento de um padrão consistente de características clínicas (dismorfias ou malformações). Sendo assim, se faz necessário o uso e manejo de testes genéticos para o diagnóstico correto.

## **Microarray**

A análise cromossômica realizada através do *microarray* é uma técnica analítica de alta resolução que permite um estudo detalhado de todo o genoma. Investiga simultaneamente milhares de sequências genômicas para a detecção de ganhos (duplicações) e perdas (deleções) de segmentos cromossômicos submicroscópicos que não são visualizados no exame de cariótipo. Levando em consideração que o exame de cariótipo é o exame genético mais básico e grosseiro que temos, pois analisa além da contagem numérica

dos cromossomos, em média 500 ‘pontos’ do genoma, o *microarray* pode analisar com segurança mais de 1 milhão de pontos em nosso genoma. Ou seja, o cariótipo pode ser considerado um teste de baixa resolução para análise de todo genoma e o *microarray* de altíssima resolução. Ambos os testes têm o objetivo de checar o número de cópias que temos em cada segmento de nosso DNA.

Outra grande vantagem do *microarray* (SNP-array) é sua capacidade de identificar separadamente o DNA vindo de ambos os genitores, ou seja, enquanto o cariótipo identifica um par de cromossomos apenas, o *microarray* identifica cada cromossomo individualmente oriundo de cada genitor e, portanto, consegue identificar as dissomias uniparentais (segmento ou todo cromossomo). Sendo assim, essa metodologia consegue também diagnosticar as doenças de *imprinting* parental como Prader-Willi e Angelman.

As principais indicações de realização de *microarray* são:

- Suspeita de síndrome genética não conhecida.
- Múltiplas anomalias congênitas.
- Autismo.
- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor/atraso intelectual.
- Atraso no crescimento, atraso de linguagem.
- Retardo mental.
- Cariótipo com cromossomo marcador.
- Análise de abortos.
- Fetos malformados.
- Exame citogenético inconclusivo.
- Genitália ambígua.

## **NGS (Next Generation Sequencing)**

A metodologia de NGS é particularmente útil para diagnosticar distúrbios de desenvolvimento raros que podem ser causados por variantes de nucleotídeo único (SNVs) ou pequenas inserções e/ou deleções (*indels*) em qualquer um dos milhares de genes no genoma em que testar individualmente cada gene candidato não é mais uma abordagem viável. A metodologia está popularizando os testes genéticos pelo fato de ter um excelente custo benefício, pois consegue sequenciar grandes segmentos genômicos, ou até mesmo todo genoma, a um custo infinitamente menor que as outras metodologias utilizadas até então.

Para uma padronização universal dos testes, os laboratórios devem estabelecer um limiar de cobertura mínimo

necessário para detectar variantes com base em sua abordagem diagnóstica (por exemplo, apenas pacientes sequenciados ou pacientes e seus genitores) e relatar o desempenho analítico relacionado ao limite mínimo que é garantido para o teste. Para a detecção de variantes heterozigóticas germinativas, alguns laboratórios usam 10-20x como mínimo para cobrir todas as bases de um painel. Para os testes de sequenciamento de todo exoma (WES - *whole exome sequencing*) e sequenciamento de todo o genoma (WGS - *whole genome sequencing*) pode ser mais útil rastrear a cobertura média mínima, bem como a porcentagem de bases que atingem um limite mínimo absoluto. Por exemplo, um laboratório pode garantir que o WES atinja uma cobertura média mínima de 100x para o paciente e que 90-95% das bases alcancem uma cobertura de pelo menos 10x. Um limite inferior de 70x pode ser usado quando os trios são sequenciados<sup>8</sup>

### 1. Painéis

Nos painéis por NGS são sequenciados apenas os genes alvo da doença, quando se tem uma condição clínica bem estabelecida. Exemplos comuns de painéis são para erros inatos do metabolismo, deficiência intelectual, baixa estatura, autismo, dentre outros. A vantagem dos painéis sobre o exoma é que pelo fato de apenas os genes alvo serem sequenciado, se consegue uma cobertura melhor sobre os genes envolvidos e conseqüentemente se tem uma especificidade maior do exame, além de custo mais baixo. A utilização de um painel de genes é clinicamente atraente porque reduz o “ruído” fora do alvo e os achados incidentais, mas por outro lado pode resultar em diagnósticos perdidos devido à heterogeneidade genética.

### 2. Exoma

O exame de exoma (WES) tem como objetivo sequenciar todos os genes humanos conhecidos (20.000-25.000), que são cerca de 3% de todo nosso genoma. A principal indicação do exame é para os casos com quadro clínico sindrômico, sem um padrão de sinais e sintomas que caracterizem a síndrome. Possivelmente a indicação mais segura e precisa de exoma é para pacientes em CTI pediátrica.

Em um trabalho recente, diagnóstico molecular foi alcançado em 102/278 lactentes por sequenciamento clínico do exoma, com um rendimento diagnóstico de 36,7%. O diagnóstico afetou o manejo médico em 53/102 (52%) dos lactentes, com impacto substancial no redirecionamento do tratamento e um melhor manejo da doença.<sup>9</sup>

### 3. Genoma

O sequenciamento de todo genoma (WGS) consiste em sequenciar cada “letrinha” do nosso genoma. Além de sequenciar todos os nossos genes ao mesmo tempo, o WGS também sequencia as regiões não codificantes. Atualmente, sua utilização na rotina de um consultório ainda é muito pequena, porém, há uma tendência crescente na indicação do teste nos casos de doenças multifatoriais e poligênicas. Além disso, esse teste apresenta uma alta probabilidade de substituir todos os anteriores, pois pode analisar mutações pontuais e CNVs (do inglês *Copy Number Variants*) ao mesmo tempo.

## Conclusão

Atualmente, os testes genéticos em Pediatria são praticados e focados principalmente no diagnóstico genético para explicar distúrbios pediátricos raros utilizando o poder de diagnóstico substancialmente aumentado pelas tecnologias genômicas. Têm ampla aplicabilidade em uma série de fenótipos pediátricos, incluindo transtornos do desenvolvimento neurológico, anomalias congênitas múltiplas, encefalopatia epiléptica infantil e obesidade extrema, entre outros.

A conclusão diagnóstica do sequenciamento genômico em casos pediátricos previamente não resolvidos já é de cerca de 40% (embora esse número varie com a indicação clínica) e continuará aumentando à medida que o conhecimento cresce.<sup>10</sup> Uma visão mais aprofundada sobre a base molecular das doenças mais raras também trará benefícios terapêuticos: as opções de tratamento serão simplificadas, as drogas existentes podem ser redirecionadas e novas terapias direcionadas serão desenvolvidas. Dados genômicos poderiam ser usados para melhorar a triagem de recém-nascidos, direcionar a imunização identificando suscetibilidade a infecções específicas e ajudar a estratificar o risco e personalizar o tratamento não apenas para doenças raras, mas também para distúrbios pediátricos comuns.<sup>2</sup>

O WGS inspirou uma abordagem racional à terapia para gêmeos com distonia grave que apresentaram apenas uma melhora modesta quando tratados com l-dopa. Quando a análise da sequência revelou que eles carregavam variantes bialélicas no gene SPR, o que contribui para reduzir a síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina, seu tratamento com l-dopa foi suplementado com 5-hidroxitriptofano e sua condição melhorou dramaticamente. A longo prazo, terapias corretivas para doenças mendelianas usando as tecnologias de edição do genoma CRISPR-Cas9, que agora são viáveis usando abordagens ex-vivo, podem se tornar realidade para os pacientes.<sup>11,12</sup>

## Referências

1. Eurordis Rare Diseases Europe. Rare diseases: understanding this public health priority. France: Eurordis; 2005.
2. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018;19:325.
3. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2015;43:D789-98.
4. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1096-103.
5. Dodge JA, Chigladze T, Donadieu J, Grossman Z, Ramos F, Serlicorni A. The importance of rare diseases: from the gene to society. *Arch Dis Child.* 2011;96:791-2.
6. Grozeva D, Carss K, Spasic-Boskovic O, Tejada MI, Gecz J, Shaw M, et al. Targeted next-generation sequencing analysis of 1,000 individuals with intellectual disability. *Hum Mutat.* 2015;36:197-204.
7. Kochinke K, Zweier C, Nijhof B, Fencikova M, Cizek P, Honti F, et al. Systematic phenomics analysis deconvolutes genes mutated in intellectual disability into biologically coherent modules. *Am J Hum Genet.* 2016;98:149-64.
8. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med.* 2013;15:733-47.
9. Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of exome sequencing for infants in intensive care units: ascertainment of severe single-gene disorders and effect on medical management. *JAMA Pediatr.* 2017;171: e173438.
10. Lionel AC, Costain G, Monfared N, Walker S, Reuter MS, Hosseini SM, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med.* 2018;20:435-43.
11. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med.* 2011;3:87.
12. Dever DP, Bak RO, Reinisch A, Camarena J, Washington G, Nicolas CE, et al. CRISPR/Cas9  $\beta$ -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nature.* 2016;539:384-9.



# PREVENÇÃO DE ACIDENTES

na infância e adolescência

**DEZEMBRO VERMELHO**

Sociedade de Pediatria de São Paulo

anatois | deposito.photos.com

## DEZEMBRO VERMELHO | PREVENÇÃO DE ACIDENTES

Campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo pela prevenção de acidentes e proteção de nossas crianças e adolescentes.



# A proteção vale para todos! Prevenção agora para uma pele saudável no futuro



cuidados com as  
**crianças no verão!**

**JANEIRO BRONZE**

A campanha Janeiro Bronze, da Sociedade de Pediatria de São Paulo, é um alerta à população sobre todos os cuidados importantes na época mais quente e alegre do ano: o verão.

