

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Nadini Cristina Marins Martinez

**Incidência e Caracterização Clínica de
Fendas Orais em Pacientes com
Trissomia do Cromossomo 18**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2023**

Catalogação na Publicação

Martinez, Nadini Cristina Marins
Incidência e Caracterização Clínica de Fendas Orais em
Pacientes com Trissomia do Cromossomo 18 / Nadini Cristina
Marins Martinez. -- 2023.

38 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2023.

Orientador(a): Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa
; coorientador(a): Profa. Dra. Sheila Tamanini de Almeida,
Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen.

1. Trisomy 18 Syndrome. 2. Cleft Palate . 3. Lip
Cleft. 4. Genetics. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Nadini Cristina Marins Martinez

Incidência e Caracterização Clínica de Fendas Orais em Pacientes com Trissomia do Cromossomo 18

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Rafael Fabiano Machado Rosa
Coorientadora: Sheila Tamanini de Almeida
Coorientador: Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Porto Alegre
2023**

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por me permitir conquistar meus sonhos, concedendo-me saúde e perseverança para vencer os obstáculos encontrados no caminho.

Agradeço imensamente a minha família que me concedeu a oportunidade de vivenciar todas as oportunidades, com tranquilidade e segurança.

O meu eterno agradecimento ao Carlos, meu companheiro de vida, que esteve em todos os momentos ao meu lado, dando-me forças e me incentivando, sem medir esforços para estar sempre presente no que fosse necessário.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rafael Rosa, muito obrigada, pois me conduziu na elaboração do projeto de pesquisa para que então pudesse fazer parte deste programa de pós-graduação, além de conduzir-me sempre que necessário e possível nos assuntos correlacionados a sua área de atuação, para que eu realizasse o trabalho da melhor maneira possível.

À minha coorientadora Profa. Dra. Sheila Almeida, agradeço a disponibilidade em auxiliar em mais essa etapa, sempre com dedicação.

Ao meu coorientador Prof. Dr Paulo Zen que foi, sem dúvidas, uma pessoa fundamental para a execução e finalização desse projeto, minha eterna gratidão por toda a paciência e cuidado com que me conduziu nos últimos meses.

Resumo da Dissertação

Introdução: A Trissomia do cromossomo 18, também conhecida como síndrome de Edwards, é uma anomalia cromossômica que ocorre pela presença de um cromossomo 18 extra. O fator mais importante para ocorrência é a idade materna avançada, que predispõe a não disjunção dos cromossomos na gametogênese, mais especificamente na fase de meiose II. A trissomia do cromossomo 18 possui um quadro amplo de manifestações clínicas, acometendo diversos sistemas corporais, sendo descritas na literatura mais de 130 anomalias. Fendas orofaciais não sindrômicas, que incluem lábio leporino, lábio leporino e fenda palatina, e fenda palatina por si só, compreendem uma gama de doenças que afetam os lábios e a cavidade oral, cujas causas permanecem em grande parte desconhecidas.

Objetivo: avaliar a frequência e os tipos de fendas orais presentes em uma amostra de pacientes com trissomia do cromossomo 18. **Metodologia:** a amostra será composta por pacientes diagnosticados com a síndrome no Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências de Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Irmandade da Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA), localizado em Porto Alegre, RS. O período abordado será de 1975 a 2020. Será aplicado um protocolo, que será preenchido a partir das informações obtidas nos prontuários dos pacientes. Os dados consistiram em dados clínicos e laboratoriais, dando ênfase àqueles relacionados às fendas orais. Pacientes em que o prontuário não for localizado serão excluídos do estudo. Em relação à análise estatística, serão considerados como valores estatisticamente significativos, aqueles com $P < 0,05$.

Resultados: 4 (5,7%) pacientes apresentaram fenda labial, 2 (2,89%) apresentaram fenda em palato e nenhum apresentou fenda labiopalatina, entre esses 5 pacientes, três são do sexo feminino e dois do sexo masculino, três deles apresentavam também outras malformações não especificadas, dois apresentavam aspectos

sindrômicos e um deles era cardiopata. **Conclusão:** Este estudo trouxe como contribuições o reconhecimento das características e a incidência das fendas orais nos indivíduos com trissomia do cromossomo 18 em uma amostra de pacientes do Sul do Brasil.

Palavras-chave: Síndrome da Trissomia do Cromossomo 18; Fissura Palatina; Fenda Labial; Genética;

Abstract

Introduction: Trisomy 18, also known as Edwards syndrome, is a chromosomal anomaly that occurs due to the presence of an extra chromosome 18. The most important factor for its occurrence is advanced maternal age, which predisposes to non-disjunction of chromosomes in gametogenesis, more specifically in the meiosis II phase. Trisomy 18 has a wide range of clinical manifestations, affecting several body systems, in the literature more than 130 anomalies. Non-syndromic orofacial clefts, which include cleft lip, cleft lip and palate, and cleft palate itself, comprise a range of diseases that affect the lips and oral cavity, the causes of which remain largely unknown. **Objective:** to evaluate the frequency and types of oral clefts present in a sample of patients with trisomy 18. **Methodology:** the sample will consist of patients diagnosed with the syndrome at the Clinical Genetics Service of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA)/Irmandade da Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA), located in Porto Alegre, RS. The period addressed will be from 1975 to 2020. A protocol will be applied, which will be filled out from the information obtained from the patients' medical records. Data consisted of clinical and laboratory data, emphasizing those related to oral clefts. Patients whose medical records were not found will be excluded from the study. Regarding the statistical analysis, those with $P < 0.05$ will be considered as statistically significant values. **Results:** 4 (5.7%) patients had a cleft lip, 2 (2.89%) had a cleft palate and none had a cleft lip and palate, among these 5 patients, three were female and two were male, three of them had also other unspecified malformations, two had syndromic aspects and one had heart disease. **Conclusion:** This study contributed with the recognition of the characteristics and incidence of oral clefts in individuals with trisomy 18 in a sample of patients from southern Brazil. **Keywords:** Trisomy 18 Syndrome; Cleft Palate; Lip Cleft; Genetics;

Lista de Abreviaturas

FP - Fissura Palatina

FL - Fissura Labial

FLP - Fissura Labiopalatina

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	10
1.1. Definição da Trissomia do Cromossomo 18.....	10
1.2. História.....	10
1.3 Etiologia.....	11
1.4 Manifestações Clínicas Gerais.....	11
1.5 Repercussões das Manifestações Clínicas das Fendas Orais interface com a Fonoaudiologia.....	13
1.6 Definição das Fendas Orais.....	15
1.7 Fatores de Risco.....	14
1.8 Relação Síndrome do Cromossomo 18 e Fendas Orais.....	16
1.9 Prognóstico.....	17
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
3. OBJETIVOS	23
4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	24
5. CONCLUSÕES	37
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
7. 0. ANEXOS	38
7.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA	38

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Definição da Trissomia do Cromossomo 18

A trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards) é a segunda trissomia mais comum, depois da trissomia do cromossomo 21, com uma incidência de 1 para 3.000 a 8.000 nascimentos^{1,2,3}. Ela é caracterizada por apresentar um quadro clínico amplo, podendo envolver todos os órgãos e sistemas, tendo mais de 130 anormalidades descritas na literatura. Possui um prognóstico reservado, sendo que a maioria dos óbitos ocorre ainda na vida intrauterina⁴.

1.2. História

A trissomia do cromossomo 18 foi descrita em 1960 por Edwards et al. em um recém nascido com malformações congênitas múltiplas⁵, tendo sido inicialmente nomeada de “trissomia do 17-18”, pois na época ainda era difícil de determinar os pares de cromossomos autossômicos⁴, sendo sua categorização baseada no comprimento do cromossomo e na posição do centrômero⁶. Ainda em 1960, Smith et al. descobriram que o cromossomo adicional era o 18⁷. E, nos anos seguintes, houve descrições de diversos casos de constituições cromossômicas associadas à Síndrome de Edwards, como trissomia do cromossomo 18 em mosaico, de aneuploidia dupla (outras alterações numéricas) e de alterações estruturais, como translocações⁴.

1.3 Etiologia

O fator mais importante para ocorrência da trissomia do cromossomo 18 é a idade materna avançada, que predispõe a não disjunção dos cromossomos na gametogênese, mais especificamente na fase de meiose II. Entretanto, há casos em que essa síndrome é secundária a translocações cromossômicas, podendo ser alterações novas ou transmitidas ao longo de gerações, e também ao mosaïcismo cromossômico, sendo sempre um efeito pós-zigótico⁴.

1.4 Manifestações Clínicas Gerais

A trissomia do cromossomo 18 possui um quadro amplo de manifestações clínicas, acometendo diversos sistemas corporais, sendo descritas na literatura mais de 130 anomalias. As características fenotípicas mais comuns dessa síndrome são alterações neurológicas, no crescimento, no crânio e na face, no tórax e no abdome, nas extremidades, nos órgãos genitais, na pele e nos fâneros e nos órgãos internos⁴.

Os principais achados neurológicos são a deficiência mental grave, a hipotonia neonatal seguida de hipertonia, o choro fraco, uma dificuldade na sucção e um retardo no desenvolvimento neuropsicomotor^{4,8,9,10}. O crescimento do indivíduo com a síndrome também fica afetado, pois é frequente ter baixo peso ao nascer, com dificuldade de ganho de peso pós natal⁴, podendo possuir hipoplasia dos tecidos subcutâneo e adiposo^{7,9,10}.

Dentre as anormalidades cranianas e faciais, pode-se destacar o crânio dismórfico, com região occipital proeminente, fontanelas amplas e microcefalia; face triangular, com fronte alta e ampla; fendas palpebrais estreitas; nariz e boca pequenos; palato ogival; micrognatia; orelhas com baixa implantação; e fenda labial e palatina⁴.

Sobre as alterações no tórax e abdome, pode haver mamilos pequenos, hipertelorismo mamário, ossificação incompleta da clavícula, esterno curto, fusão de vértebras, escoliose, *pectus excavatum*, hérnia inguinal ou umbilical, pelve estreita, luxação e limitação da abdução do quadril^{4,7,9}.

Pacientes com trissomia do cromossomo 18 podem apresentar anormalidades nas extremidades. Comumente, esse paciente apresenta punhos cerrados, com o segundo dedo sobre o terceiro, e o quinto sobre o quarto⁴. Além disso, a prega distal do quinto dedo pode estar ausente, sendo menos frequente a ausência das pregas distais do terceiro e quarto dedos, e pode apresentar prega palmar única e clinodactilia dos quintos quirodáctilos^{4,7,9}. Adicionalmente, é comum haver apresentação de pé torto congênito, de calcanhar proeminente, com o pé em formato de mata-borrão ou cadeira de balanço e hálux encurtado e em dorsiflexão⁴.

As alterações nos órgãos genitais mais comuns são criptorquidia e hipertrofia de clitóris com hipoplasia dos grandes lábios e dos ovários, podendo haver também hipospádia, micropênis, útero bífido e disgenesia gonadal^{4,7,9,10}.

As principais malformações de órgãos internos ocorrem no sistema nervoso central, no sistema cardíaco e nos órgãos abdominais. Também ocorrem alterações no sistema imunológico⁴.

Em relação ao sistema nervoso central, as malformações ocorrem em aproximadamente 30% dos casos, sendo frequentes a hipoplasia do cerebelo, as heterotopias de células granulares da substância branca cerebelar e as anomalias do corpo caloso. Pode ocorrer também hidrocefalia, anencefalia, meningomielocele, paralisia facial, cisto aracnóide, malformação de Arnold-Chiari e heterotopias de áreas periventriculares do cérebro^{4,7,10}.

Em relação às cardiopatias congênitas, a frequência é superior a 90%^{10,11,12,13,14}, sendo que na maioria das vezes essas alterações cardíacas são múltiplas. As anormalidades mais descritas na literatura são defeitos do septo e ducto arterioso patente⁵. A doença polivalvular é considerada um achado característico por alguns autores, sendo encontrada em 100% dos casos em algumas séries de pacientes^{10,14,15,16}.

Quanto aos órgãos abdominais, anomalias renais são observadas, como rins em ferradura, rins policísticos e rins ectópicos ou hipoplásicos, hidronefrose, agenesia renal e duplicação de ureteres^{9,10,14}. Já no sistema digestório, pode ocorrer apresentação de atresia de estômago, estenose pilórica, onfalocele, atresia de vias biliares extra hepáticas, divertículo de Meckel, atresia de íleo e malrotação intestinal.

1.5 Repercussões das Manifestações Clínicas das Fendas Orais: Interface com a Fonoaudiologia

As fendas orais exigem um protocolo de tratamento cuja complexidade varia de acordo com a extensão da fenda e tem implicações estéticas e funcionais, interferindo na comunicação do indivíduo e nas suas relações sociais, incluindo o impacto psicológico sofrido pelo próprio indivíduo e por seus pais e familiares^{17,18}.

Nos lactentes não fissurados, por exemplo, o bebê promove o selamento do seio com os lábios, e através de movimentos mandibulares e contração de músculos faciais é gerada uma pressão negativa intraoral responsável pela sucção. Em adição, a compressão da aréola pelas gengivas proporciona a ordenha do leite. A integridade do palato mole/véu palatino é importante, pois durante a fase faríngea da deglutição este se eleva ocluindo a nasofaringe e

evitando refluxo nasal de leite. Assim, diante da fenda, em decorrência da menor pressão intraoral e redução da compressão da aréola, ocorrem alterações nas funções de sucção e deglutição, levando a problemas como refluxo nasal de leite, redução da efetividade do reflexo de deglutição (por fraca pressão intraoral), fadiga, menor ingestão, tosse, engasgo, vômitos, escape do mamilo, deglutição de ar, entre outros fatores que muitas vezes são impeditivos do aleitamento materno^{19,20}.

Para crianças maiores, as funções de mastigação e deglutição são avaliadas com alimentos. Observa-se, assim, a incisão do alimento, a trituração, padrão mastigatório, posição dos lábios, ruídos e tempo mastigatório. Algumas vezes os portadores de FLP preferem alimentos com consistência amolecida (sólido macio) em virtude de falta de orientação adequada à família ou ainda em função de alterações dentárias e oclusais. A análise das funções oromiofuncionais compreende ainda a investigação sobre as possíveis intercorrências que podem acontecer durante a alimentação, como engasgos, tosse, refluxo nasal, escape extra oral de alimentos, entre outras²¹.

Em relação ao desenvolvimento da comunicação verbal desses indivíduos com algum tipo de fissura oral, haverá comprometimento fonético, ou seja os sons que dependem dos órgãos fonoarticulatórios íntegros para serem executados estarão comprometidos ocasionando distorção do som, gerando portanto um transtorno fonético, prejudicando dessa forma que o indivíduo possua uma comunicação eficiente²².

Portanto, a atuação fonoaudiológica dirigida a sujeitos com FLP tem início no período gestacional, a partir do diagnóstico intrauterino, e se estende durante outras fases do desenvolvimento: recém-nascido (0-28 dias); lactente (1 mês a 2 anos de idade); pré-escolar (2-5), escolar (6-11) e adolescente (12-18 anos). Em

muitos casos, há a necessidade de atendimento na fase adulta, especialmente quando a intervenção interdisciplinar não ocorreu durante a infância e adolescência. O fonoaudiólogo é membro da equipe e se volta sobremaneira para o cuidado dirigido ao desenvolvimento dos aspectos oromiofuncionais, de deglutição, da linguagem (oral e escrita) e aprendizagem, fala, ressonância, voz e audição^{22,23}.

1.6 Definições das Fendas Orais

Fendas orofaciais podem ser classificadas em fendas labiais, palatinas e labiais e palatinas, podendo ser uni ou bilaterais ou até mesmo medianas²⁴.

As fendas orais (FOs) são um grupo heterogêneo e importante de defeitos com prevalência de 1:600-1.000 entre recém-nascidos. Podem ser um elemento diante de um quadro sindrômico mais complexo ou podem ser fissuras típicas/não sindrômicas. As formas não sindrômicas têm etiologia multifatorial, sugerindo interação entre suscetibilidade genética e aspectos ambientais; não apresentam evidências de outras anomalias e ocorrem em aproximadamente 50% dos casos de FP e 70% dos casos de FL e FLP. Nessa situação, a recorrência familiar está frequentemente presente e a história familiar deve ser cuidadosamente investigada.

1.7 Fatores de Risco para as Fendas Orais

- Estilo de vida;
- Doença materna;
- Nutrição;
- Fatores ambientais;
- Idade materna;

- Consanguinidade e recorrência.

1.8 Relação trissomia do Cromossomo 18 e Fendas Orais

Hsiao CC et al. (2009)²⁵, investigaram uma amostra de 31 crianças com trissomia do cromossomo 18 do Hospital Changhua Christian em Taiwan, na China. As características clínicas apresentadas por esses pacientes foram diversas, mas nenhum apresentou fendas orofaciais. As manifestações clínicas mais prevalentes foram retardo no crescimento uterino (90% dos casos), cardiopatia congênita (77%), malformação e baixa implantação das orelhas (71%), abertura oral pequena (61%), micrognatia (58%), mão com dedos sobrepostos (58%), proeminência occipital (55%), pé em mata-borrão ou cadeira de balanço (52%), hipo ou hipertonia (52%) e microcefalia (52%).

Em 2006, nos Estados Unidos, Hodes ME et al⁹ reuniram uma amostra de 28 pacientes com trissomia do 18. Assim como no estudo anteriormente citado, as características clínicas apresentadas por esses pacientes foram diversas, mas nenhum apresentou fendas orofaciais. E as manifestações clínicas mais prevalentes foram anormalidades nas orelhas (100%), anormalidades cardíacas (93%), micrognatia (86%), mão com dedos sobrepostos (89%), proeminência occipital (70%), microcefalia (65%) e quadril deslocado (62%).

Em um estudo realizado pelo Perrotin F et al. (2001)²⁶, no Hospital da Universidade de Bretonneau, na França, sobre defeitos cromossômicos e malformações associadas em fetos com fendas orofaciais, foi obtida uma amostra de 62 fetos com fendas orofaciais em que 5 fetos possuíam trissomia do 18. O estudo mostrou que as fendas orofaciais nos pacientes com essa síndrome estão associadas com outras anormalidades, como micrognatia, cabeça com formato de morango, hérnia diafragmática congênita, hipoplasia cerebelar, cistos

do plexo coróide, cisto na fossa posterior, retardo do crescimento intrauterino, defeito do septo ventricular, transposição de vasos, ausência de rádio, dedos sobrepostos, hidronefrose, pé torto congênito e pé em mata-borrão ou cadeira de balanço .

Em 2006, um estudo realizado no Hospital Memorial Mackay, no Taiwan, por Chen CP, com 89 pacientes com trissomia do 18. Desses 89 pacientes, 9 possuíam fendas palpebrais. O estudo mostrou que as fendas orofaciais nesses pacientes estavam associadas à artrogripose de pulso e tornozelo (uni ou bilateral), aplasia radial (uni ou bilateral), hipoplasia ulnar, intestino ecogênico, holoprosencefalia semilobar, fístula traqueoesofágica, cistos do plexo coróide, restrição de crescimento intrauterino, disgenesia cloacal, cistos de cordão umbilical, onfalocele e megacistos²⁷.

No estudo francês de Perrotin F et al.²⁶ citado acima, dentre os 5 fetos que possuíam trissomia do 18, 3 casos eram de fenda bilateral. E, no estudo chinês de Chen CP citado acima, dos 9 casos de fendas orofaciais em pacientes com trissomia do 18, todos eram fendas labiais e palatinas, sendo 5 medianas e apenas 4 bilaterais. Portanto, é possível notar uma associação das fendas orofaciais em indivíduos com trissomia do 18 com outras alterações clínicas. O primeiro estudo que percebeu associação das fendas orofaciais a cistos do plexo coróide foi o de Perrotin F et al., 2001. Já, Chen CP ²⁷, diz que é comum as fendas orofaciais estarem associadas com artrogripose e holoprosencefalia semilobar.

1.9 Prognóstico

A maioria dos portadores de trissomia do cromossomo 18 vão a óbito na vida intrauterina. As crianças que nascem, possuem prognóstico reservado,

sendo que a média de vida de nascidos vivos varia entre 2,5 a 14,5 dias⁴. Adicionalmente, os achados da literatura sugerem que os indivíduos do sexo feminino possuem mais chances de nascerem vivos e de sobreviverem por um período mais longo do que os do sexo masculino^{2,8,11,12,15,16,28,29}. Além disso, sugere-se que constituições cromossômicas com mosaïcismo também estão relacionadas com maior sobrevida¹² e que a idade gestacional no momento do nascimento pode afetar a sobrevida^{2,12,15}.

Alguns estudos indicam que alguns achados ultrassonográficos podem estar associados com sobrevida inferior a um mês de vida, como polidrâmnio grave, ausência de fluido no estômago e anomalia cardíaca grave³⁰. Entretanto, outros estudos realizados divergem em relação à relação encontrada entre problemas cardíacos e sobrevida dos pacientes com trissomia do 18. Embleton et al., Rasmussen et al. e Niedrist et al. verificaram que problemas cardíacos têm pouco ou nenhuma influência na sobrevida^{11,12,15}. Já o estudo de Kaneko et al. afirma que pacientes com idade maior que um mês frequentemente vão a óbito por causas relacionadas à cardiopatia congênita, como apneia, muito frequente em pacientes de até uma semana de vida. Ainda surgiram estudos que dizem que cardiopatias congênitas são as principais causas de óbito em pacientes sob cuidados intensivos^{12,31}, chegando à conclusão de que o manejo intensivo, como intervenção farmacológica em ducto arterioso patente e cirurgia cardíaca, poderia melhorar a sobrevida desses pacientes³². Porém, a cirurgia cardíaca é raramente utilizada em pacientes com trissomia do cromossomo 18, pois ainda não existe um critério bem definido de indicação dessa cirurgia nesses pacientes⁴. E, mesmo a maioria dos pacientes sobrevivendo a essas cirurgias

paliativas ou corretivas, o risco de complicações é alto, sendo necessárias diretrizes para o tratamento desses pacientes^{4,33}.

Justifica-se a realização desse estudo visando contribuir com a área da comunicação humana descrevendo as manifestações e implicações das fendas orais associadas a trissomia do cromossomo 18. Verificamos através da descrição de uma amostra de conveniência a relação entre fendas orais e trissomia do cromossomo 18, e demais características. Esse trabalho acarreta importante contribuição para a prática clínica dos profissionais que trabalham diretamente com esse público. Além disso, é importante que se tenha conhecimento dos nascidos vivos com tal malformação, por meio de registros precisos, para que se estabeleça a oferta do tratamento mais adequado a fim de possibilitar o restabelecimento de um padrão comunicativo e funcional apropriado.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones K. Trisomy 18 syndrome. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006; p. 13–7.
2. Root S, Carey JC. Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1994; v. 49, p. 170–4.
3. Grouchy J, Turleau C. Autosomal disorder. *Principles and Practice of Medical Genetics*, Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 2002; p. 179–92.
4. Rosa RFM. et al . Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. *Rev. paul. pediatri.* 2013; v. 31, n. 1, p. 111-120, Mar. 2013
5. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960; n. 1, p. 787-90.
6. Patau K. The identification of individual chromosomes, especially in man. *Am J Hum Genet* 1960; v. 12, p. 250-76.
7. Smith DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL. A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J Pediatr* 1960; v. 57, p. 338-45
8. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994; v.49, p. 175-88.
9. Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet* 1978; v. 15, p. 48-60.
10. Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, Morimatsu M, Fukuda S, Nishimi Y et al. Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 1989; v. 9, p. 445-57.
11. Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; v. 75, p. 38-41.
12. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; v. 111, p. 777-84.

13. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet A* 2006; v. 140, p. 937-44.
14. Moerman P, Fryns JP, Goddeeris P, Lauweryns JM. Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. *J Genet Hum* 1982; v. 30, p. 17-38.
15. Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Schinzel A. Survival with trisomy 18 – data from Switzerland. *Am J Med Genet A* 2006; v.140, p. 952-9.
16. Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet A* 2006; v. 140, p.945-51.
17. Silva Filho OG, Freitas JAS. Caracterização morfológica e origem embriológica. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Santos; 2007. p. 17-49.
18. Silva DP, Dornelles S, Paniagua LM, Costa SS, Collares MVM. Aspectos Patofisiológicos do Esfíncter Velofaríngeo nas Fissuras Palatinas. *Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; v. 12; n. 3, p. 426-35.
19. Thomé S. O processo de amamentar para mães de crianças portadoras de malformação congênita de lábio e/ou palato segundo a perspectiva do interacionismo simbólico [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2003.
20. Berberian AP, Tonocchi R, Souza D, Moleta F, Correia-Lagos HN, Zanata IL. Fissuras orofaciais: aspectos relacionados ao diagnóstico. *Distúrb Comum.* 2012; v.24, n.1, p. 11-20.
21. Silva Filho OG, Freitas JA. Caracterização morfológica e origem embrionária. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Editora Santos; 2007. p.17-49.
22. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013; v.163, n.4, p. 246-58

23. Alonso N, Tanikawa DYS, Lima Júnior JE, Rocha DL, Sterman S, Ferreira MC. Fissuras labiopalatinas: protocolo de atendimento multidisciplinar e seguimento longitudinal em 91 pacientes consecutivos. *Rev Bras Cir Plas.* 2009; v.24, n.2, p. 176-81.
24. Poerner F. Classificação, Epidemiologia e Etiologia das Fissuras Lábio-Palatais: Uma Revisão. 1996.
25. Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN, Chiu HY, Chang WC. Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18. *Pediatr Neonatol.* 2009; v. 50, n.4, p. 147-51.
26. Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2001 , Volume 99 , Issue 1 , p. 19 - 24.
27. Chen C-P. 2006. Aplasia and duplication of the thumb and facial clefts associated with fetal trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 140A, p. 960–963.
28. Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counseling and clinical pediatrics. *Clin Genet* 1985; v. 27, p. 59-61.
29. Weber WW. Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 1967; v. 19, p. 369-77
30. Tanigawa T, Nakayama D, Miura K, Miura S, Shimada T, Masuzaki H. Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. *Prenat Diagn* 2007; v. 27, p. 1039-44.
31. Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, Yoda H, Tsuchiya K, Nakajima Y et al. Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009; v. 30, p. 729-34.
32. Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, Yoda H, Kanetaka Y, Nakajima Y et al. Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008; v. 146A, p. 1372-80.
33. Yamagishi H. Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; v. 58, p. 217-9.

3. OBJETIVOS

GERAL: Verificar a incidência e realizar a caracterização clínica das fendas orais em pacientes com trissomia do cromossomo 18.

ESPECÍFICOS:

- Caracterizar as fendas orais em pacientes com a trissomia do cromossomo 18;
- Identificar os tipos de fendas orais;
- Identificar a incidência e correlação das fendas orais com a trissomia do cromossomo de 18;
- Identificar as manifestações clínicas das fendas orais nessa população e suas relações com a comunicação humana.

4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

Incidence and Clinical Characterization of Oral Clefts in Patients with Trisomy 18

Nadini Cristina Marins Martinez¹, Sheila Tamanini de Almeida², Rafael Fabiano Machado Rosa³, Paulo Ricardo Gazzola Zen³

1. Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil
2. Department of Speech Therapy, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, RS, Brazil.
3. Department of Internal Medicine, Clinical Genetics (UFCSPA) and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence:

Rafael Fabiano Machado Rosa, PhD

Departamento de Medicina Interna – Genética Clínica / UFCSPA

Rua Sarmiento Leite, 245/403. Centro Histórico

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 90050-170, Brazil

Tel: + 55 51 3303-8774

E-mail: fmrosa@gmail.com

Introduction

Trisomy 18, also known as Edwards syndrome, is a chromosomal abnormality caused by the presence of an extra chromosome 18. The syndrome encompasses a set of major and minor malformations and is associated with high neonatal risk, high infant mortality and delay in neuropsychomotor development

^{1,2}.

The most important factor for the occurrence of trisomy 18 is advanced maternal age, which predisposes to non-disjunction of chromosomes in

gametogenesis, more specifically in the meiosis II phase^{3,4}. However, there are cases in which this syndrome occurs due to chromosomal translocations, which may be new alterations or transmitted over generations, and also to chromosomal mosaicism, always being a postzygotic effect^{8,9,10}.

Trisomy 18 has a wide range of clinical manifestations, affecting different body systems, with more than 130 anomalies being described in the literature⁴. The most common phenotypic characteristics of this syndrome are neurological, growth, skull and face, thorax and in the abdomen, extremities, genitals, skin and phaneros and internal organs^{5,7}.

Among the cranial and facial abnormalities, the skull with prominent occipital region, large fontanelles and microcephaly can be highlighted; triangular face, with broad forehead; narrow palpebral fissures; small nose and mouth; ogival palate; micrognathia; ears with low implantation; and cleft lip and palate^{6,10}.

Non-syndromic orofacial clefts, which include cleft lip, cleft lip and palate, and cleft palate itself, comprise a range of diseases that affect the lips and oral cavity, whose causes remain largely unknown^{11,12}. Effects on hearing, language, feeding process, that is, affecting, therefore, all functions of the stomatognathic system, sucking, chewing, swallowing, phonoarticulation and breathing, in addition to cognition and appearance that can lead to long-term adverse results for the health and social integration^{13,14,15}. Affected children need multidisciplinary care from birth to adulthood and have higher lifetime morbidity and mortality than unaffected individuals^{16,17,18}.

Chromosome 18 trisomy generates clinical manifestations in the craniofacial and orofacial region, and may therefore result in oral clefts, which has

a significant impact on the individual's life. Cleft lip is described in about 5% of cases and cleft palate in another 5% in this group of patients ⁴.

In this context, the objective of this work is to verify the incidence and carry out the clinical characterization of oral clefts in a sample of patients with trisomy 18 in southern Brazil.

Results

The medical records of 77 patients diagnosed with Edwards Syndrome at the Clinical Genetics Service of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Irmandade da Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA) were reviewed. However, 13 individuals were excluded for presenting incomplete data, thus leaving a sample of 64 patients. The average age was 2.4 years of life, ranging from one day of life to sixteen years and twenty-two months, with 44 (68.7%) females and 20 (31.2%) males.

Mean maternal age was 36.1 years in a range of 15 to 52 years of life. An important factor to be described in this regard is the high percentage of mothers over 35 years old, as there are 26 (40.6%). As for gestational age, 27 (35%) were born at less than 37 weeks, therefore premature, and 25 (39%) were born at term. These women reported using some medications during the gestational period, such as levothyroxine, methyl dopa, scopolamine/dipyrone butylbromide, gentamicin, ampicillin, ferrous sulfate and fluoxetine. One of them used abortive medication, misoprostol. Among the 64 (83.1) mothers of patients with Edwards syndrome, 4 (6.25%) reported tobacco use, 2 (3.1%) alcohol use, and 2 (3.1%)

drug use. both. Of the cleft patients, only the mother of patient B used tobacco during pregnancy.

Regarding face dysmorphisms identified in the sample, 3 (4.6%) patients had cleft lip and 2 (3.1%) had cleft lip and palate. In addition, 40 (62.5%) of the patients had micrognathia. Data cited above can be seen in Table 1.

Among the skull dysmorphias, the most cited were occipital prominence 28 (43.75%), dolichocephaly 11 (17.1%) and occipital encephalocele 2 (3.1). The ear dysmorphias were low implantation and retroverted 37(57.8%), hypoplastic 5(7.8%) and microtia 2(3.1%). As for the abnormalities in the abdomen, there were inguinal hernias in 6 (9.3%) and omphaloceles in 3 (4.6%). In terms of skin and appendage abnormalities, our sample showed excess skin in the cervical region and lanugo on the back.

In the nervous system we verified the presence of hydrocephalus 1 (1.56%), ventricular dilatation 3 (4.6%), dysgenesis of the corpus callosum 1 (1.56%), posterior pit with aspect of Dandy-Walker variant or megacistern magna 2 (3.1%).

The most frequent cardiac alterations were interventricular communication (IVC) 23 (35.9%), interatrial communication (ASD) 15 (23.4%), cardiomegaly, murmur, aortic prolapse and tricuspid dysplasia. Other abnormalities have been described as pulmonary stenosis and hypoplastic pulmonary valve. All of these, therefore, are clinical findings observed in patients with trisomy 18, as described in Table 2.

Discussion

In the present study, we observed a relationship between oral clefts and trisomy 18. Despite the sample being small, among the 64 individuals in the sample, 5 (7.8%) of them had some type of oral cleft. The frequency of oral clefts in patients with trisomy 18 was similar to other studies described in the literature. We also identified the frequent presence of other concomitant anomalies.

Perrotin et al. (2001)²⁰, at the University Hospital of Bretonneau, France, investigated chromosomal defects and associated malformations in 62 fetuses with orofacial clefts. They verified that, of the 62 fetuses with orofacial clefts, 5 (8%) fetuses had trisomy 18. The study showed that orofacial clefts in patients with this syndrome are associated with other abnormalities, such as micrognathia, strawberry-shaped head, diaphragmatic hernia congenital, cerebellar hypoplasia, choroid plexus cysts, posterior fossa cyst, intrauterine growth retardation, ventricular septal defect, transposition of vessels, absence of radius, overlapping toes, hydronephrosis, congenital clubfoot and foot on blotter or chair swing .

In 2006, a study carried out at Mackay Memorial Hospital, Taiwan, by Chen CP²¹, investigated 89 patients with trisomy 18. Of these, 9 (10.1%) had palpebral fissures. The study showed that orofacial clefts were associated with wrist and ankle arthrogyrosis (uni or bilateral), radial aplasia (uni or bilateral), ulnar hypoplasia, echogenic bowel, semilobar holoprosencephaly, tracheoesophageal fistula, choroid plexus cysts, intrauterine growth restriction, cloacal dysgenesis, umbilical cord cysts, omphalocele and megacysts²⁷.

In the French study by Perrotin F et al.²⁰ cited above, among the 5 fetuses that had trisomy 18, 3 (60%) cases had bilateral cleft. And, in the Chinese study by Chen CP cited above, of the 9 (100%) cases of orofacial clefts in patients with

trisomy 18, all were cleft lips and palates, 5 of which were median and only 4 were bilateral. Therefore, it is possible to notice an association of orofacial clefts in individuals with trisomy 18 with other clinical alterations. The first study that found an association between orofacial clefts and choroid plexus cysts was that of Perrotin F et al., 2001. Chen CP²¹, on the other hand, says that it is common for orofacial clefts to be associated with arthrogyposis and semilobar holoprosencephaly.

Hsiao CC et al. (2009)¹⁹, investigated a sample of 31 children with trisomy 18 from Changhua Christian Hospital in Taiwan, China. The clinical characteristics presented by these patients were diverse, but none had orofacial clefts. The most prevalent clinical manifestations were uterine growth retardation (90% of cases), congenital heart disease (77%), malformation and poor implantation of the ears (71%), small mouth opening (61%), micrognathia (58%), hand with overlapping toes (58%), occipital prominence (55%), foot on blotter or rocking chair (52%), hypo or hypertonia (52%) and microcephaly (52%). In 2006, in the United States, Hodes ME et al⁹ gathered a sample of 28 patients with trisomy 18. As in the aforementioned study, the clinical characteristics presented by these patients were diverse, but none had orofacial clefts. And the most prevalent clinical manifestations were ear abnormalities (100%), cardiac abnormalities (93%), micrognathia (86%), hand with overlapping fingers (89%), occipital prominence (70%), microcephaly (65%) and dislocated hip (62%). Both studies corroborate our findings, as we obtained a significant percentage in our sample of patients with micrognathia, as well as congenital heart diseases.

There are several recognized environmental risk factors and several genes involved in the etiology of orofacial clefts, which means that the etiology is

complex and heterogeneous. Smoking during pregnancy is a recognized risk factor for the development of orofacial clefts. It is estimated that 6.1% (95% confidence interval [CI] = 4.4–7.7%) of orofacial clefts could be prevented by eliminating smoking ^{22,23,24}. In our sample, the mother of patient B had used tobacco during pregnancy.

Maternal age is described as a risk factor for orofacial clefts. In the study by Perrotin F et al. it is possible to observe the relevance of advanced maternal age in the individuals of his sample, which also occurs in our study with a prevalence of 40% of mothers over 35 years of age. In addition, maternal age is also shown to be a risk factor for trisomy 18. In SE, as in other trisomies, maternal age is increased ^{6,9}. In the literature, there seems to be no doubt that this is the most important predisposing factor for non-disjunction of chromosomes during cell division. Most cases of trisomy 18 occur due to de novo meiotic nondisjunction in maternal meiosis II.

Other evidence is about the consumption of alcohol by the mother as a risk factor, however less consistent. It is known that even if the pregnant woman consumes large amounts in a short period of time, it can increase the risk of cleft ²⁶. Socioeconomic aspects have been suggested as risk factors, but it is difficult to separate the combined effects of nutrition and maternal health. Several prescription drugs also increase risk when taken during the first trimester, including folate antagonists and some other drugs that exhibit antifolate properties ²⁷.

It is important to emphasize that most of the studies found do not clearly specify the type of cleft present, they only register it and also the relationship with the studied population, the trisomy of chromosome 18, in this case.

Conclusion

This study contributed with the recognition of the characteristics and incidence of oral clefts in individuals with trisomy 18 in a sample of patients from southern Brazil. In addition, we describe the clinical alterations found in patients with oral clefts, as well as other associated comorbidities, such as cardiac, neurological and pulmonary comorbidities, as well as cranial and facial dysmorphisms. To the best of our knowledge, this work is the pioneer in Brazil and Latin America contrasting oral clefts and trisomy 18.

These patients will need additional care related to the presence of clefts, such as assistance from a multidisciplinary team that can provide the necessary support according to each patient and their individualities, since they are directly impacting the morbidity and mortality of this group.

Acknowledgments

The authors thank the participating studies for the data provided. This work was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (302931/2019-8).

References

1. Jones K. Trisomy 18 syndrome. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006:13–7.
2. Root S, Carey JC. Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1994;49:170–4.
3. Grouchy J, Turleau C. Autosomal disorder. In: Emery AEH, Rimoin DL, eds. *Principles and Practice of Medical Genetics*, Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 2002:179–92.
4. Rosa RFM. et al . Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. *Rev. paul. pediatr.* 2013; v. 31, n. 1, p. 111-120, Mar. 2013 .
5. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1:787-90. .
6. Patau K. The identification of individual chromosomes, especially in man. *Am J Hum Genet* 1960;12:250-76..
7. Smith DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL. A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J Pediatr* 1960;57:338-45.
8. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994;49:175-88. .
9. Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet* 1978;15:48-60.
10. Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, Morimatsu M, Fukuda S, Nishimi Y et al. Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 1989;9:445-57..
11. Silva Filho OG, Freitas JAS. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: Trindade IEK, Silva Filho OG. (org.) *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar*. São Paulo: Santos; 2007. p. 17–49.

12. Silva DP, Dornelles S, Paniagua LM, Costa SS, Collares MVM. Aspectos Patofisiológicos do Esfíncter Velofaríngeo nas Fissuras Palatinas. *Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008;12(3):426-35.
13. Thomé S. O processo de amamentar para mães de crianças portadoras de malformação congênita de lábio e/ou palato segundo a perspectiva do interacionismo simbólico [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2003.
14. Berberian AP, Tonocchi R, Souza D, Moleta F, Correia-Lagos HN, Zanata IL. Fissuras orofaciais: aspectos relacionados ao diagnóstico. *Distúrb Comum.* 2012;24(1):11-20.
15. Silva Filho OG, Freitas JA. Caracterização morfológica e origem embrionária. In: Trindade IE, Silva Filho OG. *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar.* São Paulo: Editora Santos; 2007. p.17-49.
16. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163(4):246-58.
17. Alonso N, Tanikawa DYS, Lima Júnior JE, Rocha DL, Sterman S, Ferreira MC. Fissuras labiopalatinas: protocolo de atendimento multidisciplinar e seguimento longitudinal em 91 pacientes consecutivos. *Rev Bras Cir Plas.* 2009;24(2):176-81.
18. Poerner F. Classificação, Epidemiologia e Etiologia das Fissuras Lábio-Palatais: Uma Revisão. 1996.
19. Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN, Chiu HY, Chang WC. Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18. *Pediatr Neonatol.* 2009 Aug;50(4):147-51.
20. Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate,

European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2001 ,
Volume 99 , Issue 1 , 19 - 24.

21. Chen C-P. 2006. Aplasia and duplication of the thumb and facial clefts associated with fetal trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 140A:960–963.
22. Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counseling and clinical pediatrics. *Clin Genet* 1985;27:59-61.
23. Weber WW. Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 1967;19:369-77.
24. Tanigawa T, Nakayama D, Miura K, Miura S, Shimada T, Masuzaki H. Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. *Prenat Diagn* 2007;27:1039-44.
25. Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, Yoda H, Tsuchiya K, Nakajima Y et al. Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009;30:729-34.
26. Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, Yoda H, Kanetaka Y, Nakajima Y et al. Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1372-80.
27. Yamagishi H. Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:217-9.

Table 1: Characterization of the sample of patients with oral clefts.

Patient	Sex	Age on assessment date (days)	Reason for requesting the evaluation	Slit Type	Karyotype
A	F	11	syndromic, cardiac	bilateral cleft lip and palate	47,XX,+18
B	F	1	syndromic aspect	bilateral cleft lip	47,XX,+18
C	M	382	kidney anomaly and malformations	bilateral cleft lip	46,XY,der(5)t(5;18)(q34;q11.2)
D	M	8	malformations	bilateral cleft lip	47,XY,+18
E	F	7	malformations	cleft lip and palate	47,XX,+18

Table 2: Clinical findings observed in patients with trisomy 18.

Patients	With oral clefts					No oral clefts n=59
	PA	PB	PC	PD	PE	
Age	11d	1d	382d	8d	7d	
Face dysmorphies	+	+	+	+	+	37
Skull dysmorphies	+	+	+	+	+	28
Ears		+				45
Skeletal abnormalities	+	+	+	+		25
Skin abnormalities		+				20
Nervous system changes						6
Congenital heart defects		+		+	+	41

5. CONCLUSÕES

Este estudo trouxe como contribuições o reconhecimento das características e a incidência das fendas orais nos indivíduos com trissomia do cromossomo 18 em uma amostra de pacientes do Sul do Brasil. Além disso, descrevemos as alterações clínicas encontradas nos pacientes com as fendas orais, bem como outras comorbidades associadas, tais como comorbidade cardíacas, neurológicas, pulmonares e também dismorfias de crânio e de face. No melhor do nosso conhecimento esse trabalho é o pioneiro no Brasil e na América Latina contrastando as fendas orais e a trissomia do cromossomo 18.

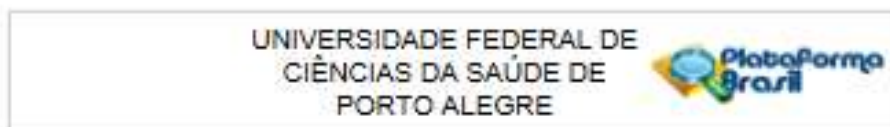
Estes pacientes necessitarão de cuidados adicionais relacionados à presença das fendas, como o atendimento de uma equipe multiprofissional que possa dar o suporte necessário de acordo com cada paciente e suas individualidades, visto que estão impactando diretamente na morbimortalidade deste grupo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, evidencia-se o interesse em continuar acompanhando a evolução do ponto de vista fonoaudiológico deste grupo de pacientes. Contribuindo assim, para melhores condições de planejamento no atendimento a esse público.

7.0. ANEXOS

7.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo de aspectos etiológicos e clínicos de pacientes com doenças genéticas ou síndromes malformativas atendidos no Serviço de Genética Clínica.

Pesquisador: Paulo Ricardo Gazzinia Zan

Área Temática: Genética Humana;

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.).

Versão: 4

CAAE: 69178217.7.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.446.128

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento Informações Básicas da Pesquisa (e "Projeto Detalhado" – quando necessário).

Emenda do projeto solicitando extensão do cronograma. Apresentação de relatório parcial de pesquisa.

A Genética possui uma abrangência ampla que inclui a avaliação de crianças portadoras de malformações, indivíduos com história familiar de câncer, diagnóstico pré-natal, casais com abortamentos de repetição, casos de infertilidade masculina e feminina, e doenças neurodegenerativas. As doenças genéticas representam também um importante problema de saúde pública, pois, além de provocarem uma enorme proporção de mortes infantis, são a causa de grande parte das internações em hospitais pediátricos. Contudo, apesar de todos os avanços ocorridos nas últimas décadas, muitas das causas de malformações e síndromes descritas ainda não são conhecidas. Além disso, pouco se sabe sobre as características clínicas e prognósticas de muitas destas condições em nosso meio. Desta forma, o estudo e descrição de experiências clínicas apresentadas por centros de Genética Clínica presentes não só no Brasil como no mundo

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 609
Cidade: Porto Alegre **CEP:** 91.040-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51) 3303-6004 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br