

# DIAGNÓSTICO ANTENATAL EM DERMATOLOGIA: Contribuição do Estudo Ultraestrutural

M. ANGELINA MARIANO, CL. BLANCHET BARDON

Clínica de Dermatologia, Hospital da Universidade de Coimbra. Coimbra. Unité de Recherche pour le Diagnostic Anténatal, Clinique des Maladies Cutanées. Hôpital St. Louis. Paris.

## RESUMO

A fetoscopia e a biópsia de pele fetal desempenham um papel importante no diagnóstico antenatal de algumas genodermatoses. O feto e a placenta podem ser observados directamente, permitindo a obtenção de biópsias de pele fetal para estudos em microscopia óptica e electrónica, culturas de tecidos e análise bioquímica. Estas técnicas têm sido utilizadas com sucesso, para diagnóstico ou exclusão de algumas doenças hereditárias com importante repercussão cutânea como sejam certos tipos de epidermolises bolhosas, ictioses, albinismo oculocutâneo e displasia ectodérmica anidrótica. O objectivo deste trabalho é a descrição dos métodos correntes de fetoscopia e biópsia de pele fetal, bem como as suas principais indicações em dermatologia. Complicações associadas ao uso desta metodologia, bem como as perspectivas de instalação entre nós são igualmente discutidas.

## SUMMARY

**Antenatal diagnosis in dermatology: Contribution of the ultrastructural study**

Fetoscopy and fetal skin biopsy have together played an important role for antenatal diagnosis of various hereditary skin disorders (genodermatoses). The fetus and placenta can be visualized directly and skin biopsy samples can be obtained for light and electron microscopic studies, tissue culture and biochemical analysis. These techniques have been used successfully in the prenatal diagnosis or exclusion of some types of epidermolysis bullosa, ichthyosis, Chediak-Higashi syndrome, oculocutaneous albinism and anhydrotic ectodermal dysplasia in fetuses known to be at risk from these diseases. The purpose of this report is to describe the current methods of fetoscopy and fetal skin biopsy and to review their main dermatological indications. Complications associated with these procedures are also discussed.

## INTRODUÇÃO

Até há poucos anos, a realização de um diagnóstico antenatal era impossível. O feto era um ser desconhecido cujas anomalias apenas se podiam constatar na altura do nascimento.

Na década de 70, com a realização das primeiras amniocenteses e ecografias, assistiu-se a uma autêntica revolução de consequências ainda imprevisíveis, em que participaram médicos, bioquímicos, biólogos moleculares e geneticistas. O aperfeiçoamento constante de métodos laboratoriais e de aparelhos ultrasónicos permitem a recolha de vilosidades coriônicas, líquido amniótico, sangue, pele e fígado fetais com possibilidades de diagnóstico desde o período embrionário. O médico dispõe actualmente de uma gama de técnicas de acesso aos líquidos e tecidos fetais cuja escolha se deve fazer em função do valor, risco, custo e evolução da gravidez na altura da primeira observação.

O mais precoce diagnóstico antenatal<sup>1,2</sup> obtém-se com a biópsia do trofoblasto realizada à 10 semanas de amenorreia por via transcervical ou transabdominal. O trofoblasto é um tecido rico em enzimas e ADN permitindo execução de grande número de diagnósticos bioquímicos; 20 a 50 mg de trofoblasto contém 20 a 50 microgramas de ADN suficientes para estudos de genética molecular sem necessidade de recurso a culturas celulares. A partir de vilosidades coriônicas é possível a determinação de cariótipos, do sexo, das anomalias metabólicas e do ADN. Culturas celulares obtidas a partir do trofoblasto e posteriormente submetidas a irra-

dição pelos U.V. permitem o estudo da reparação do ADN nos vários tipos de Xeroderma Pigmentoso.

A segunda possibilidade de diagnóstico antenatal é a amniocentese<sup>1,2</sup>. Realiza-se às 17-18 semanas de amenorreia, altura em que o líquido amniótico contém número suficiente de células para permitir o crescimento de culturas celulares. A partir do líquido amniótico é possível o estudo do cariótipo, do metabolismo, do ADN, e a determinação do sexo.

O sangue fetal pode ser colhido à 20.<sup>a</sup> semana de amenorreia sob fetoscopia e punção da veia do cordão umbilical. Permite despistar anomalias da coagulação, défices imunitários, hemoglobinopatias e doenças metabólicas.

Entre as 20 e as 22 semanas de amenorreia pode realizar-se a biópsia de pele fetal<sup>1,2,3</sup> sob fetoscopia para diagnóstico ou exclusão de genodermatoses graves.

A biópsia de fígado fetal para estudo da ornitintrancarboxilase é feita à 20.<sup>a</sup> semana.

Face a todos estas possibilidades, os esforços concentram-se na realização de diagnósticos cada vez mais precoces que permitam interrupções mais fáceis e menos traumatizantes da gravidez.

Desde 1982 a nossa equipa realizou cerca de 100 diagnósticos antenatais, através da fetoscopia e da análise ultraestrutural da pele fetal. Por ordem decrescente de frequência as indicações foram as seguintes:

epidermolise bolhosa de Herlitz, epidermolise bolhosa de Hallopeau Siemens, bebé colódio, albinismo tirosinase negativo, eritrodermia congénita ictiosiforme bolhosa, síndrome de Tay, doença de Chediak-Higashi, feto arlequin, displasia ectodérmica anidrótica, doença de Griscelli.

A fetoscopia foi realizada quando existia um caso index na família ou um dos pais sofria da doença. Nalguns casos foi realizada de forma iterativa, em gravidezes sucessivas, dando aos casais a possibilidade de terem filhos saudáveis.

A percentagem de complicações (aborto) foi de 4%, o que se aproxima do resultado de outros centros de diagnóstico antenatal.

O intervalo de tempo necessário para a realização do exame foi de 5 dias; a fetoscopia era efectuada a uma segunda-feira e o resultado do exame ultraestrutural era fornecido na sexta-feira seguinte.

Em 60% dos casos foi feita a exclusão de uma genodermatose grave, o que permitiu ao casal o prosseguimento da gravidez de forma tranquila.

## FETOSCOPIA E BIÓPSIA DE PELE FETAL

A fetoscopia e a biópsia de pele fetal permitiram nos últimos anos a realização do diagnóstico antenatal em várias doenças cutâneas determinadas geneticamente. Nos Estados Unidos a principal indicação da fetoscopia é a colheita de sangue fetal para o despiste de hemoglobinopatias e da hemofilia<sup>6,7</sup>. Na Inglaterra onde esta patologia é menos frequente, a principal indicação é a colheita de pele fetal<sup>8,9</sup>. A técnica foi criada por C. Valenti<sup>3</sup> em 1972, melhorada posteriormente por Hobbins em 1975 e por Rodeck em 1976<sup>4,5</sup>. Consiste na introdução de um fetoscópio (endoscópio rígido de 1,7 mm de diâmetro munido de uma fonte de luz fria) na cavidade uterina através de uma cânula de 2,2 mm de diâmetro afim de poder observar o feto, e sobretudo, de o biopsiar. É realizada sob controle ecográfico pré e peroperatório. A observação ecográfica localiza o feto e a placenta, permitindo escolher o melhor local para a introdução do fetoscópio. A mulher está consciente e o acto é feito sob anestesia local e sedação. A assepsia é rigorosa.

A biópsia cutânea com cerca de 1 mm<sup>3</sup> deve ser realizada em múltiplos locais, de acordo com a localização preferencial da doença a pesquisar e verificada extemporaneamente sob lupa binocular para confirmar ser da pele fetal e não das membranas fetais. Atendendo a que o grau de diferenciação e maturação epidérmicas não é idêntico e simultâneo em toda a superfície cutânea, só um médico experiente em observar pele fetal normal e patológica deve fazer tais exames. Artefactos, tais como clivagens, são frequentes e podem ser confundidos com situações patológicas, conduzindo a falsos resultados. A biópsia de pele fetal pode ser realizada entre a 16.<sup>a</sup> e a 20.<sup>a</sup> semana de gestação. Antes da 16.<sup>a</sup> semana a sua realização é tecnicamente difícil; para além da 20.<sup>a</sup> semana, a observação do feto é difícil, porque o líquido amniótico é turvo pelo elevado conteúdo celular.

## MATERIAL E MÉTODOS

Após biópsia os fragmentos cutâneos são rapidamente colocados em glutaraldeído a 3% tamponado em cacodilato 0,1 M, durante 3 horas a 4 graus centígrados. Em seguida são pós-fixados em tetróxido de ósmio a 1% em tampão cacodilato 0,1 M durante 1 hora a 4 graus centígrados. Após desidratação em concentrações progressivas de álcool e óxido de propileno são impregnados e finalmente incluídos em resina epon. A polimerização é feita a 60 graus centígrados durante 48 horas. Os cortes são efectuados num ultramiocrotomo Reichert Om U3; os semifinos são corados pelo azul de toluidina para microscopia óptica e os ultrafinos são montados em grelhas de cobre, contrastados pelo acetato de uranilo e citrato de chumbo (Ultrastainer LKB) e examinados num microscópio electrónico Philips 301 a 60 KV.

## ESTRUTURA DA PELE FETAL ENTRE A 16.<sup>a</sup> E A 20.<sup>a</sup> SEMANA DE GESTAÇÃO

Entre a 16.<sup>a</sup> e a 20.<sup>a</sup> semana de gestação<sup>12,13</sup> a maior parte da superfície cutânea é revestida pela periderme (Fig. 1), camada celular externa constituída por células achatadas com numerosas projecções citoplasmáticas para o líquido amniótico e com membrana citoplasmática reforçada por material semelhante à involucrina das células córneas.

Abaixo da periderme existem 3 camadas de células intermediárias ricas em glicogéneo e filamentos de queratina. As células da granulosa e a camada córnea estão ausentes nas áreas interfoliculares. A queratinização só está presente em torno dos óstios foliculares. A ausência de queratinização interfolicular não impede o diagnóstico antenatal de doenças da queratinização como veremos. As células basais são mais claras, contêm menos glicogéneo e são contíguas às células basais dos foliculos pilosos.

Nesta altura da gestação os foliculos pilosos estão já bem desenvolvidos. Estes podem penetrar a epiderme de forma quase horizontal dando a ilusão de faixas queratinizadas, o que põe problemas de interpretação no diagnóstico antenatal. A excepção do couro cabeludo, as glândulas sebáceas são rudimentares. As da porção mais cefálica do feto já segregam sebo para o interior dos infundibulos pilosos contribuindo para a formação do vernix caseosa.

A excepção das palmas, plantas e axilas, as glândulas sudoríparas raramente são observadas o que impossibilita o seu uso no diagnóstico antenatal. As glândulas sudoríparas apócrinas estão presentes à 24.<sup>a</sup> semana, em relação com os foliculos pilosos do couro cabeludo.

As células imigrantes da epiderme, estão já presentes nesta altura da gestação. A célula de Langerhans, com os grânulos de Birbeck característicos é observada por volta da 11.<sup>a</sup> semana e a célula de Merckel com grânulos electrodensos, filamentos de queratina, desmossomas e hemidesmossomas está presente à 16.<sup>a</sup> semana. Os melanócitos aparecem por volta da 14.<sup>a</sup> semana; estão pouco melanizados na epiderme interfolicular mas a sua melanização é completa a nível do bolbo piloso.

A junção dermoepidérmica está quase completamente formada. Entre a 19.<sup>a</sup> e 22.<sup>a</sup> semana a maior parte dos hemidesmossomas estão bem desenvolvidos; alguns ainda em vias de formação apresentam aspecto mais rudimentar. Cada hemidesmossoma é formado pela placa de adesão para a qual convergem os tonofilamentos dos queratinócitos basais e pela placa densa subhemidesmossomal situada na lâmina lúcida. Esta é atravessada pelos filamentos de ancoragem. A lâmina densa é contínua e apresenta espessamentos nos locais correspondentes aos hemidesmossomas. Na vertente dérmica da lâmina densa situam-se numerosas fibrilhas de ancoragem com estriação transversal não periódica característica. A derme é constituída pela derme papilar e reticular ainda mal delimitadas. Observam-se numerosos fibroblastos entre as fibras de colagénio e uma substância fundamental laxa. As fibras elásticas são escassas e essencialmente constituídas pelo componente microfibrillar.

## INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES DA FETOSCOPIA E DA BIÓPSIA DE PELE FETAL

O diagnóstico antenatal por fetoscopia e biópsia de pele fetal é teoricamente possível: 1) se a expressão fenotípica da doença se revela sob forma de anomalia ultraestrutural entre a 16.<sup>a</sup> e a 20.<sup>a</sup> semana de gestação; 2) se existe uma história familiar de doença cutânea hereditária; 3) se o risco genético, a gravidade da doença e a ausência de terapêutica eficaz justificam a realização de tal acto. Os principais riscos do método são: separação e perfuração da placenta, amnionite,

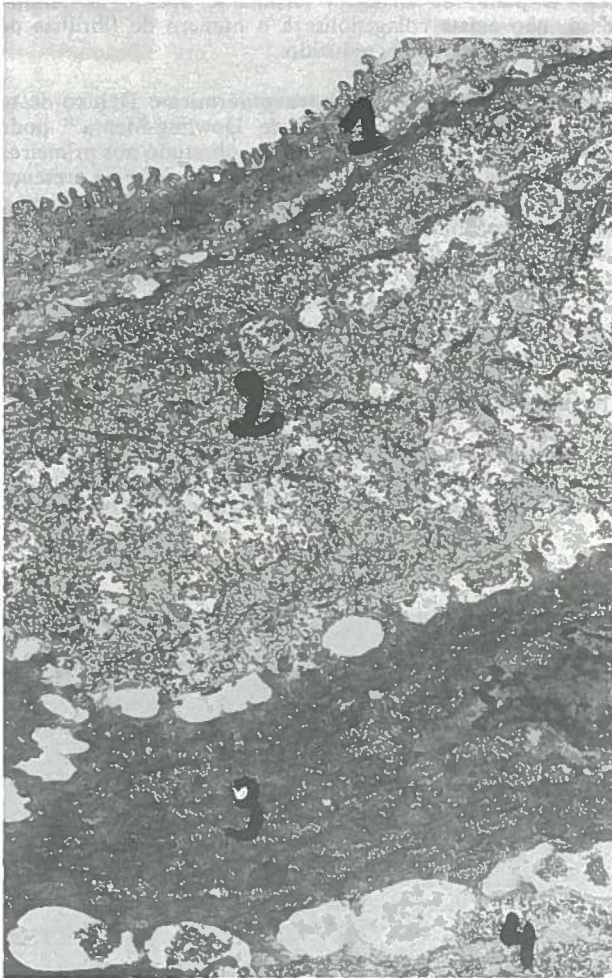


Fig. 1 — Pele fetal normal (21.<sup>a</sup> semana de gestação) 1 periderme, 2,3 e 4 células intermediárias. Notar a ausência das camadas granulosa e córnea (X 6000).

perdas de líquido amniótico e aborto. Em centros experimentados a percentagem de aborto é de 4 a 5%<sup>1-5</sup>. As cicatrizes da biópsia fetal são mínimas e com prejuízo estético quase nulo.

As anomalias cutâneas detectadas pelo uso de técnicas de diagnóstico antenatal com recurso à microscopia electrónica agrupam-se na actualidade em: 1. anomalias da junção dermo-epidérmica; 2. anomalias da queratinização; 3. anomalias da pigmentação; 4. anomalias do desenvolvimento dos anexos pilosebáceos.

**Anomalias da junção dermo-epidérmica:** O maior número de diagnósticos antenatais realizados pela nossa equipa, foi para exclusão de anomalias da junção dermo-epidérmica<sup>14</sup>, expressão morfológica de grupo heterogéneo de doenças graves, geneticamente determinadas — as epidermólises bolhosas hereditárias (EBH). As características clínicas, genéticas, bioquímicas e ultraestruturais permitem a classificação das EBH em mais de 18 tipos<sup>15,16,17</sup>. De entre estas a epidermólise bolhosa junctional letal (Herlitz) e a epidermólise bolhosa distrófica recessiva grave (Hallepeau Siemens)

foram as que motivaram, pela sua gravidade, maior número de diagnósticos antenatais. As formas intraepidérmicas e distróficas dominantes têm marcadores ultraestruturais que podem ser utilizados no diagnóstico, mas a menor gravidade destas situações e a falta de informação sobre a sua expressão in utero levam-nos a ser prudentes na sua realização. Os casos deverão ser ponderados pontualmente em função da gravidade de expressão, variável de família para família e do local de predilecção das lesões.

**Epidermólise bolhosa junctional letal (Herlitz):** Forma grave de epidermólise bolhosa<sup>18,19</sup>, transmitida de modo autossómico recessivo, conduz à morte nas primeiras semanas ou meses de vida. A anomalia cutânea é generalizada, pelo que a biópsia pode ser realizada em qualquer local de fácil acesso. A anomalia ultraestrutural consiste numa diminuição do número de hemidesmossomas e na ausência de placa densa subhemidesmossomal (linha H) (Fig. 2 e 3). O plano de clivagem localiza-se a nível da lâmina lúcida (Fig. 3, 4 e 5). As formas junctionais não letais, cujo prognóstico funcional é temível, podem ser diagnosticadas pelos mesmos critérios. Neste último caso, as anomalias dos hemidesmossomas são em geral menos intensas.

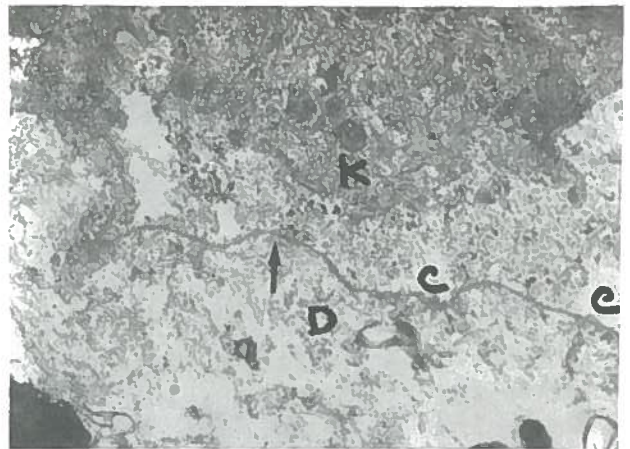


Fig. 2 — Epidermólise bolhosa de Herlitz. Ausência de hemidesmossomas e esboço de clivagem a nível da lâmina lúcida. K queratinócito basal; C clivagem; D derme; seta lâmina densa (X 9000).



Fig. 3 — Epidermólise bolhosa de Herlitz. Clivagem na lâmina lúcida e ausência de hemidesmossomas. K queratinócito; D derme; I clivagem; seta lâmina densa; M mitocôndrias; N núcleo; T tonofilamentos (X 9000).

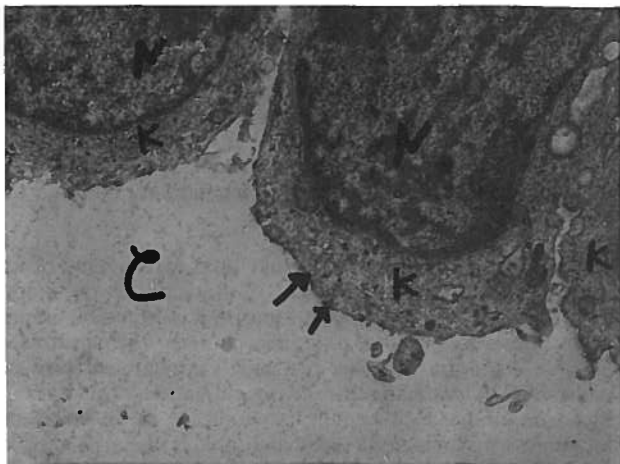


Fig. 4—Epidermólise bolhosa de Herlitz; hemidesmossomas muito rudimentares (setas); separação dermoepidérmica a nível da lâmina lúcida. K queratinócitos basais; C clivagem na lâmina lúcida; setas membrana citoplasmática dos queratinócitos basais com hemidesmossomas muito rudimentares. N núcleos das células basais (X 12000).

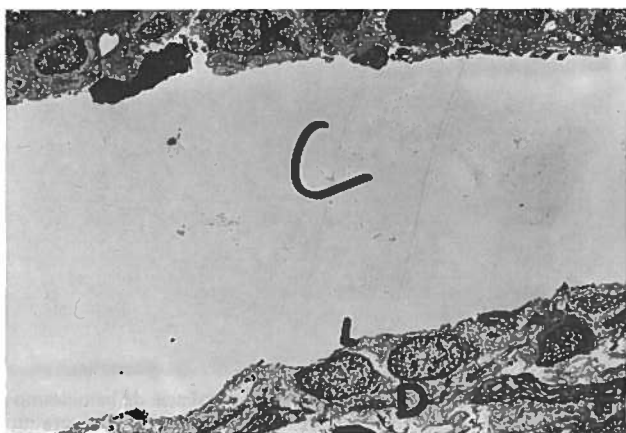


Fig. 5—Epidermólise bolhosa de Herlitz. Clivagem a nível da lâmina lúcida; K queratinócitos; D derme; L lâmina densa; C clivagem (X 3000).

**Epidermólise bolhosa distrófica recessiva grave (Halopeau-Siemens):** Foi a segunda indicação do diagnóstico antenatal no nosso centro. É a única forma de epidermólise bolhosa<sup>14,20</sup> em que a anomalia bioquímica é conhecida: produção de colagenase anormal, activada ao menor traumatismo, que provoca colagenólise da derme superficial<sup>21</sup>. As fibrilhas de ancoragem estão ausentes ou, quando presentes, são em número reduzido e ultraestruturalmente anómalas. O plano de clivagem situa-se abaixo da lâmina densa (Fig. 6).

**Epidermólises bolhosas distróficas dominantes:** A menor gravidade destas formas não justifica, em regra, o diagnóstico antenatal. No entanto a sua realização pode ser discutida em formas familiares graves, tendo em conta a localização das lesões. A anomalia ultraestrutural não é generalizada o que pode dificultar a realização da biópsia

fetal. O plano de clivagem localiza-se abaixo da lâmina densa, não existe colagenólise e o número de fibrilhas de ancoragem pode estar reduzido.

**Epidermólises bolhosas intraepidérmicas:** Dentro deste grupo a epidermólise bolhosa de Dowling-Meara<sup>22</sup> pode apresentar um quadro clínico grave, sobretudo nos primeiros meses de vida. O diagnóstico pós natal baseia-se na presença de aglomerados de tonofilamentos (clumps) que precedem o processo de citólise das células epidérmicas (Fig. 7). Se a mesma anomalia for expressa in utero, aquando da realização da biópsia fetal, o diagnóstico antenatal é possível.

No nosso centro apenas um caso de exclusão de epidermólise bolhosa de Dowling-Meara foi realizado prevendo-se para breve a realização de mais 2 diagnósticos.

#### ANOMALIAS DA QUERATINIZAÇÃO

**Eritrodermia congénita ictiosiforme bolhosa:** Apesar de não existir queratinização interfolicular nesta altura da gestação, o diagnóstico desta genodermatose<sup>23</sup> é possível pelas

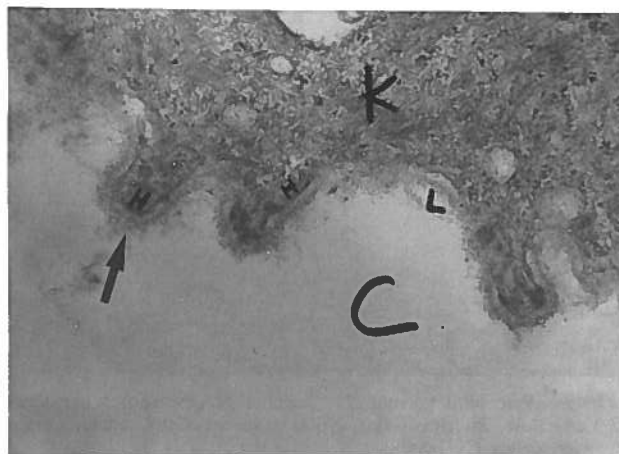


Fig. 6—Epidermólise bolhosa de Halopeau Siemens. Clivagem abaixo da lâmina densa. Fibrilhas de ancoragem distróficas e rudimentares. K queratinócito; H hemidesmossomas normais; L lâmina densa; seta fibrilhas de ancoragem distróficas; C clivagem (X 12000).

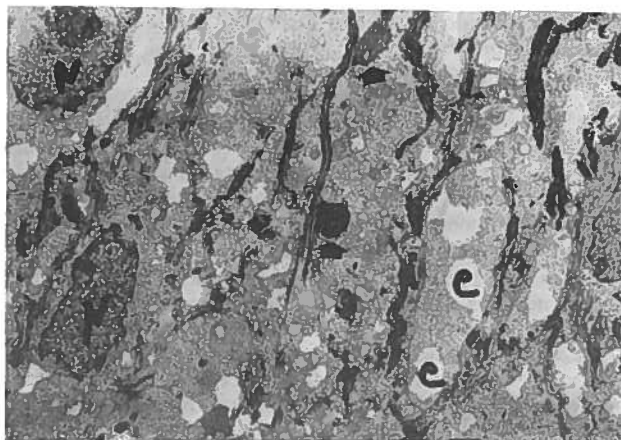


Fig. 7—Epidermólise bolhosa de Dowling Meara. Aglomerados de tonofilamentos e citólise das células. Setas aglomerados de tonofilamentos; C citólise celular; N núcleos dos queratinócitos (X 6000).

alterações de citólise e formação de aglomerados (clumps) de tonofilamentos nas células intermediárias (Fig. 8).

Na nossa consulta de aconselhamento genético, observamos 2 casos de nevos verrucosos epidermolíticos e 1 caso de queratodermia palmoplantar epidermolítica que transmitiram aos descendentes uma eritrodermia congênita ictiosiforme bolhosa por um processo de mosaicism. Estes casos levam-nos a aconselhar o diagnóstico antenatal em filhos de pais com estas anomalias.

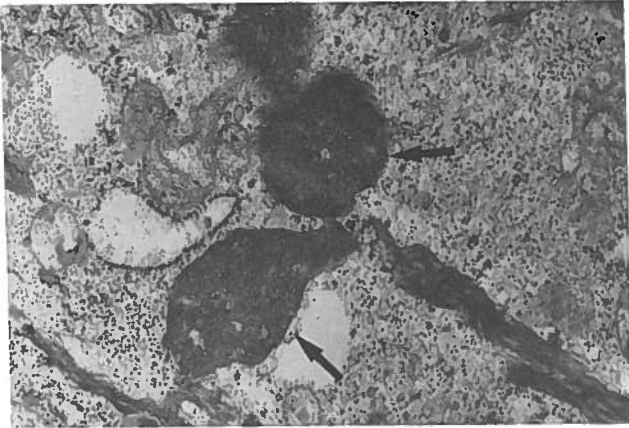


Fig. 8 — Eritrodermia congênita ictiosiforme bolhosa. Setas aglomerados de tonofilamentos de forma granular (X 12000).

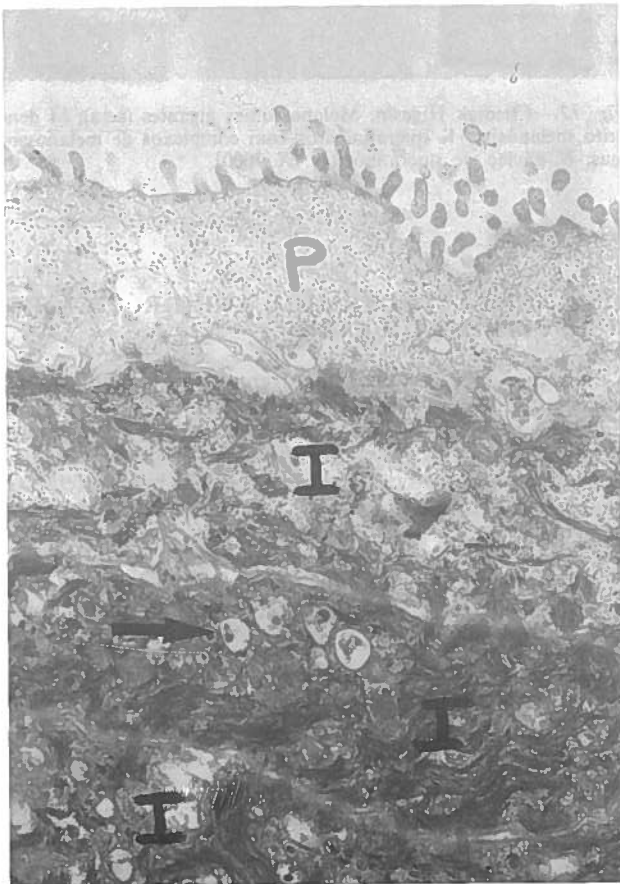


Fig. 9 — Feto Arlequin 19.<sup>a</sup> semana de gestação. Hiperqueratinização incompleta e precoce das regiões interfoliculares. I células intermediárias com queratinização precoce e incompleta. Seta estruturas vesiculares anormais (X 9000).

**Feto Arlequin:** Anomalia grave da queratinização<sup>24</sup> transmitida de modo autossômico recessivo, caracteriza-se pela existência de uma carapaça córnea sulcada de fissuras profundas, eclabium e ectropion importantes. A pele fetal apresenta hiperqueratinização interfolicular precoce, gotas lipídicas, espessamento das membranas citoplasmáticas e queratinossomas anormais nas células córneas (Fig. 9 e 10).

**Bebê colódio:** Designação clínica<sup>25</sup>, refere-se ao envolvimento do bebê por membrana amarelo-acastanhada semelhante ao colódio, que se interrompe subitamente a nível das unhas. A evolução de um bebê colódio é extremamente variável podendo originar vários tipos de ictioses (eritrodermia congênita ictiosiforme não bolhosa, ictiose lamelar, síndrome de Sjogren-Larson, síndrome de Tay, eritrodermia congênita ictiosiforme parcial, ictiose linear circunflexa, síndrome de Dorfman-Chanarin) ou o restitutum ad integrum.

Por esta variabilidade evolutiva, o diagnóstico antenatal de um bebê colódio é delicado e quadros clínicos menos graves podem originar falsos negativos. A realização de biópsias fetais mais tardias (24.<sup>a</sup> semana) poderá ajudar a diminuir o número de falsos negativos (Fig. 11).

#### ANOMALIAS DA PIGMENTAÇÃO

**Albinismo oculo-cutâneo tirosinase negativo:** O estudo das anomalias da pigmentação faz-se pela observação dos melanócitos do bulbo piloso. As biópsias são realizadas a nível

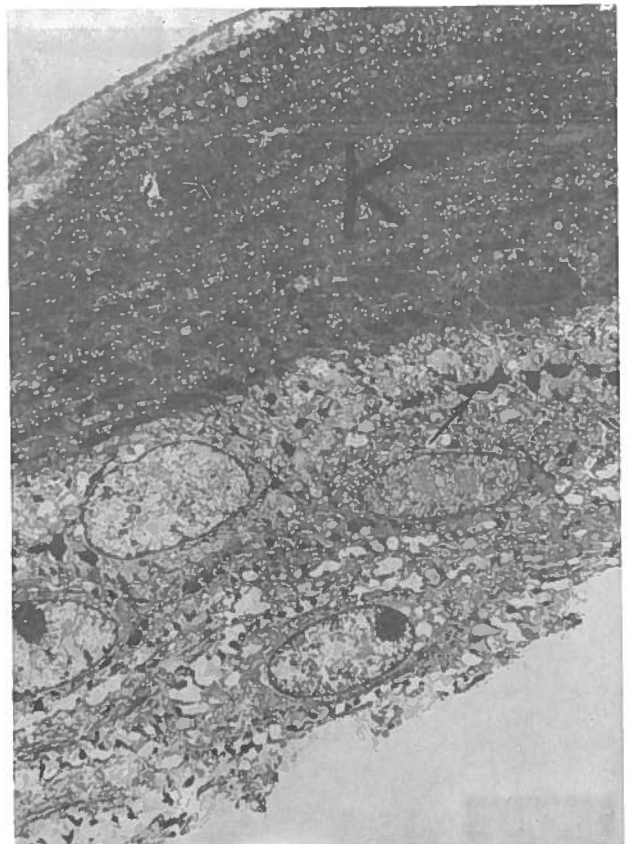


Fig. 10 — Feto Arlequin (19.<sup>a</sup> semana). Presença de abundantes grânulos de queratohialina (seta) e queratinização precoce (K) (X 5000).

do couro cabeludo e são necessários cortes ultrafinos seriados para detectar os melanócitos.

Dentro do extenso grupo dos albinismos oculocutâneos é possível o diagnóstico antenatal do albinismo oculocutâneo tirosinase-negativo<sup>26</sup>. A ausência de tirosinase impede a melanização dos melanossomas, pelo que só são observados os dos estádios I e II, estando ausentes os estádios III e IV.

**Doença de Chediak-Higashi:** É uma doença grave<sup>27</sup> caracterizada por hipopigmentação generalizada, cabelos de reflexo metálico, infecções respiratórias e cutâneas de repetição, diátese hemorrágica, neuropatia periférica, pancitopenia e uma fase linfoproliferativa com invasão do baço, gânglios e fígado. Há uma anomalia generalizada dos lisossomas com tendência à formação de grânulos gigantes. Estes grânulos podem ser detectados nos leucócitos e nos melanócitos (Fig. 12), possibilitando o diagnóstico antenatal através da biópsia do couro cabeludo ou de um esfregaço de sangue fetal.

**Doença de Griscelli:** Doença imunológica grave<sup>27</sup>, cursa com trombocitopenia, neutropenia, infecções piogénicas recorrentes, hepatoesplenomegalia e hipopigmentação cutânea. Existe anomalia da libertação dos melanossomas com bloqueio da sua passagem para os queratinócitos. Ao contrário da doença de Chediak-Higashi não há grânulos gigantes.

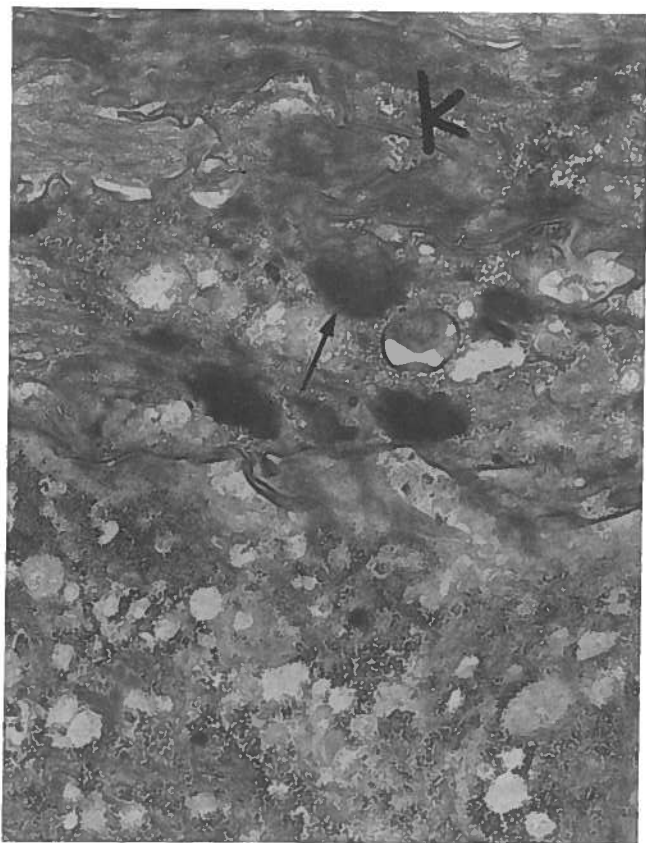


Fig. 11 — Bebê Colódio (19.<sup>a</sup> semana). Queratinização interfollicular (K) precoce. Seta grânulos de Queratohialina (X 11000).



Fig. 12 — Chediak Higashi. Melanossomas gigantes (seta); M dendrito melanócito; K queratinócitos com complexos de melanossomas; N núcleo de queratinócitos (X 7000).

#### DISPLASIA ECTODÉRMICA ANHIDRÓTICA DE CHRIST-SIMENS-TOURAINÉ

Embora a alteração mais importante seja a diminuição ou ausência de glândulas sudoríparas écrinas, estas não podem ser utilizadas no diagnóstico antenatal porque nesta altura da gestação, só existem de forma desenvolvida a nível palmo-plantar e axilar, locais de difícil acesso à biópsia fetal. O diagnóstico antenatal<sup>28</sup> é feito após determinação do sexo (nos indivíduos do sexo masculino) e tem por base a diminuição dos anexos pilo-sebáceos a nível do tronco. Há que ter em conta a distribuição dos folículos a nível da pele fetal normal e a variabilidade familiar da doença, porque os quadros clínicos não são uniformes.

#### COMENTÁRIO

A introdução do diagnóstico antenatal em dermatologia modificou profundamente, a vida das famílias em risco de doenças cutâneas hereditárias.

Com efeito, algumas destas doenças põem em jogo o prognóstico vital da criança ou levantam sérios problemas familiares e sociais pelo rebate físico e psíquico que provocam.

Está demonstrado que na ausência de diagnóstico antenatal os casais em risco evitam a gravidez ou praticam abortos sistemáticos sem saberem se a criança é ou não atingida pela doença. Em 70% dos casos o diagnóstico antenatal faz a exclusão de uma genodermatose grave, permitindo ao casal

o prosseguimento da gravidez sem sobressaltos e de forma tranquila.

A existência de um caso index na família, implica o seu estudo completo, incluindo o exame em microscopia electrónica das lesões tendo em vista a realização do diagnóstico antenatal em gravidezes futuras.

O desenvolvimento da biologia molecular e o conhecimento da carta dos genes humanos permitirá, talvez, num futuro próximo, diagnósticos antenatais mais precoces, através da biópsia das vilosidades coriônicas e das técnicas de recombinação do ADN.

No momento presente, e em relação às doenças referidas anteriormente, o estudo morfológico em microscopia electrónica é a possibilidade mais fidedigna de diagnóstico antenatal.

A semelhança do que acontece noutros países, pretendemos criar entre nós uma equipa de diagnóstico antenatal em dermatologia. Esta será multidisciplinar e contará com a colaboração de dermatologistas, pediátras, geneticistas, obstetras, associações de pais de crianças doentes e uma unidade laboratorial de microscopia electrónica. A realização do diagnóstico antenatal será sempre antecedida por uma consulta de aconselhamento genético, onde serão explicados ao casal os riscos, possibilidades e limitações do método.

Esperamos que a constituição de tal equipa e o seu funcionamento efectivo venha a ser uma realidade entre nós nos tempos mais próximos.

## BIBLIOGRAFIA

- HENRION R., DUMEZ Y., AUBRY J.P., AUBRY M.C.: Diagnostic prénatal et médecine foetale, - Masson Ed., 1987 (pag. 330).
- DUMEZ Y.: Foetoscopie et échographie -Ann Radiol 1982; 25: 567-571.
- VALENTI C.: Endoamniocopy and fetal biopsy: a new technique, Am J Obstet Gynecol 1972; 114: 561-564.
- RODECK C.H., NICOLAIDES K.H.: Fetoscopy and fetal tissue sampling. Br Med Bull 1983; 39: 332-337.
- PERNY T.B.: Clinical procedures for prenatal diagnosis of inherited skin disease: Amiocentesis, ultrasound, fetoscopy and fetal skin biopsy and blood sampling. Semin Dermatol 1984; 3: 155-166.
- ALTER B.P., MODELL C.B., FAIRWEATHER D., HOBBS J.C., MATHONEY M.J., FRIGOLLETO F.D., SHERMAN A.S., NATHAN D.G.: Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies: a review of 15 cases. N Engl J Med 1976; 295: 1137-1143.
- FAIRWEATHER D.V.I., MODELL B., BERDOUKAS V., ALTER B.P., NATHAN D.G., LOUKOPOULOS D., WOOD W., CLEGG J.B., WEATHERALL D.: Antenatal diagnosis of thalassemia major. Br Med J 1978; 1: 350-353.
- ELIAS S.: Use of fetoscopy for the prenatal diagnosis of hereditary skin disorders - in Gedde - Dahlt, Wuepper KD (eds): Prenatal diagnosis of heritable skin diseases. Basel Karger 1987, (pp 1-13).
- ELIAS S., ESTERLY N.B.: Prenatal diagnosis of hereditary skin disorders. Clin Obstetr Gynecol 1981; 24: 1069-1087.
- HODGEN G.D.: Antenatal diagnosis and treatment of fetal skeletal malformations with emphasis on in utero surgery for neural tube defects and limb bud regeneration. JAMA 1981; 246: 1079-1083.
- MICHEJDA M., HODGEN G.D.: In utero diagnosis and treatment of non human primate fetal skeletal anomalies: I Hydrocephalus J A M A 1981; 246: 1093-1097.
- HOLBROOK K.A.: The biology of human fetal skin at ages related to prenatal diagnosis. Ped Dermatol 1983; 1: 97-111.
- HOLBROOK K.A., HOFF M.S.: Structure of the developing human embryonic and fetal skin. Semin Dermatol 1984; 3: 185-202.
- BLANCHET-BARDON C., DUMEZ Y., NAZZARO V., MIMOZ C., PUISSANT A.: Le diagnosis anténatal des epidermolyses bulleuses héréditaires. Ann Dermatol Venereol (Paris) 1987; 114: 525-539.
- GEDDE-DAHL T.: Sixteen types of epidermolysis bullosa: on the clinical discrimination, therapy and prenatal diagnosis. Acta Derm Venereol (Stock) supp 1981; 95: 74-87.
- GEDDE-DAHL T., ANTON LAMPRECHT I.: - Epidermolysis bullosa - in Emery AEH, Rimion DL Principles and practice of medical genetics, Vol 1, Churchill Livingstone, Edinburgh 1983; (672-687).
- HABER R.M., HARNA W., RAMSAY C.A., BOXALL L.B.H.: Hereditary epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 252-278.
- RODECK C.H., EADY R.A.J., GOSDEN C.M.: Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis. Lancet 1980; 1: 949-952.
- TIDMAN M.J., EADY R.A.J.: Hemidesmosome heterogeneity in junctional epidermolysis bullosa revealed by morphometric analysis. J Invest Dermatol 1986; 86: 51-56.
- ANTON LAMPRECHT I., RAUS KOLB R., JOVANOVIC V.: Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens with electron microscopy of fetal skin. Lancet 2: 1981; 2: 1077-1079.
- CHURCH R.L., BAUER E.A., EISEN A.Z.: Human skin collagenase - Assignment of the structural gene to chromosome 11 in both normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa cells using human mouse somatic hybrids. Coll Rel Res 1983; 3: 215-224.
- BUCHBINDER L.H., LUCKY A.W., BALLARD E., STANLEY J.R., STOLAR E., TABAS M., BAUER E.A., PALLER A.S.: Severe infantile epidermolysis bullosa simplex: Dowling Meara type. Arch Dermatol 1986; 122: 190-198.
- GOLBUS M.S., SAGEBIEL R.W., FILLY R.A., GINDHART T.D., HALL J.G.: Prenatal diagnosis of congenital bullous ichthyosiform erythroderma by fetal skin biopsy. N Engl J Med 1980; 302: 93-95.
- BLANCHET BARDON C., DUMEZ Y.: Prenatal diagnosis of a Harlequin Faetus. Sem Dermatol 1984; 3: 225-228.
- LARRÉQUE M., OTTAVY N., BRESSIEUX J.M., LONETTE J.: Le Syndrome du bébé collodion à propos de 32 nouvelles observations. Ann Dermatol Vénereol 1986; 113: 773-785.
- EADY R., GUNNER D., GARNER A., RODECK C.: Prenatal diagnosis of oculocutaneous albinism by electron microscopy of fetal skin. J Invest Dermatol 1983; 80: 210-212.
- BLANCHET-BARDON C., DURANDY A., NAZZARO V., DUMEZ Y., BRETON-GORINS J., GRISCELLI C.: Prenatal diagnosis of Chediak-Higashi syndrome and Griscelli's disease - XVII World Congr Dermatol Berlin 1987. Workshop on prenatal diagnosis.
- ARNOLD M.L., ANTON LAMPRECHT I., RAUSKOLD R.: Prenatal diagnosis of ectodermal dysplasia. Sem Dermatol 1984; 3: 247-252.

Pedido de Separatas:  
M. Angelina Mariano  
Clínica de Dermatologia  
Hospital da Universidade de Coimbra  
3000 Coimbra