

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE
TANCREDO DE ALMEIDA NEVES**

UNIPTAN

**O Sinal de Golf Ball e a Trissomia do
Cromossomo 21: Uma Revisão**

2021

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA
NEVES
UNIPTAN**

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**O Sinal de Golf Ball e a Trissomia do
Cromossomo 21: Uma Revisão**

**Eveliny Resende Leite
Thaís Jordânia Santos Ferreira**

São João Del Rei – MG
2021

O Sinal de Golf Ball e a Trissomia do Cromossomo 21: Uma Revisão

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. DSc./MSc./Esp **CÁSSIA CASTRO**
Co-orientador: **FLÁVIA DUARTE**

São João Del Rei – MG
2021

**EVELINY RESENDE LEITE
THAÍS JORDÂNIA SANTOS FERREIRA**

O Sinal de Golf Ball e a Trissomia do Cromossomo 21: Uma Revisão

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 10 de agosto de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a DSc./MSc./Esp CÁSSIA CASTRO - UNIPTAN

Prof.^a FLÁVIA OLIVEIRA DUARTE - UNIPTAN

Prof.^a SUELEN PEROBELLI - UNIPTAN

RESUMO

As anomalias congênitas são distúrbios do desenvolvimento humano identificados na criança no pós-parto ou manifestados tardiamente, variando de fenótipos brandos à graves alterações anatômicas, estéticas e funcionais que podem acarretar a morte, o que as colocam entre as principais causas de mortalidade infantil. O advento de novas técnicas ultrassonográficas tornou possível a identificação de marcadores que predizem a existência de anomalias fetais ainda no período gestacional. Assim, o diagnóstico precoce das anormalidades impactou significativamente a relação dessas anomalias sobre a mortalidade infantil. Nesse contexto, o Sinal de Golf Ball (SGB) é apontado como um potencial marcador ultrassonográfico para anomalias cromossômicas, visto sua associação frequente com as trissomias 21, 9, 13 e 18, a monossomia X, a triploidia e as translocações não balanceadas. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca da potencial relação entre os casos de SGB e a trissomia 21, bem como levantar o potencial do SGB como marcador de cromossomopatia, além de discutir o significado clínico do SGB. Fez-se uso do método descritivo, de abordagem qualitativa, utilizando pesquisa bibliográfica, baseadas em publicações científicas nacionais e internacionais. O SGB é descrito como um achado benigno, apontado por alguns autores como uma variante normal do desenvolvimento humano, já que quando diagnosticado isoladamente não relaciona-se com repercussões clínicas fetais. Já quando detectado em associação com outros fatores de risco como idade materna avançada, seu diagnóstico exige uma avaliação mais minuciosa. É possível concluir que a proposição de marcadores ultrassonográficos que permitam o diagnóstico precoce de anormalidades fetais é extremamente útil e importante para a Perinatologia e a Medicina fetal, visto que além dessas anormalidades estarem intimamente associadas à morte perinatal e à deficiência infantil, também representam a principal indicação para o diagnóstico pré-natal invasivo. O SGB, isoladamente, parece estar fracamente relacionado a cromossomopatias, visto que, somente quando associados a outros fatores de risco uma relação, ainda bastante controversa, pode ser detectada. Não obstante, vale ressaltar que mais estudos, de caráter quantitativo, podem contribuir para elucidar o real potencial do SGB como um marcador ultrassonográfico para a Síndrome de Down.

Palavras-chave: Sinal do Golf Ball, Trissomia do cromossomo 21, Anomalias Congênitas, marcadores ultrassonográficos.

ABSTRACT

Congenital anomalies are human development disorders identified in postpartum children or manifested later, ranging from mild phenotypes to severe anatomical, aesthetic and functional changes that can lead to death, placing them among the main causes of infant mortality. The advent of new ultrasound techniques has made it possible to identify markers that predict the existence of fetal anomalies during the gestational period. Thus, the early diagnosis of abnormalities significantly affected the relationship of these anomalies on child mortality. In this context, the Golf Ball Sign (GBS) is pointed out as a potential ultrasonographic marker for chromosomal anomalies, given its frequent association with trisomies 21, 9, 13 and 18, monosomy X, triploidy and unbalanced translocations. This work aims to conduct a literature review on the potential relationship between cases of GBS and trisomy 21, as well as to raise the potential of GBS as a marker of chromosome disease, in addition to discussing the clinical significance of GBS. Was performed the descriptive method, with a qualitative approach, using bibliographical research, based on national and international scientific publications. GBS is described as a benign finding, pointed out by some authors as a normal variant of human development, since when diagnosed in isolation it is not related to fetal clinical repercussions. When detected in association with other risk factors such as advanced maternal age, its diagnosis requires a more detailed evaluation. It is possible to conclude that the proposition of ultrasound markers that allow the early diagnosis of fetal abnormalities is extremely useful and important for Perinatology and fetal Medicine, since in addition to these abnormalities being closely associated with perinatal death and infant disability, they also represent the main indication for invasive prenatal diagnosis. GBS alone seems to be weakly related to chromosomal disorders, since only when associated with other risk factors a relationship, still quite controversial, can be detected. Nevertheless, it is noteworthy that further studies, of a quantitative nature, can contribute to elucidate the real potential of GBS as an ultrasound marker for Down Syndrome.

Key words: Golf Ball Sign, Chromosome 21 trisomy, congenital anomalies, ultrasound markers.

1. INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas (AC) são eventos, herdados ou adquiridos, que precedem o nascimento, resultando de distúrbios funcionais ou estruturais que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário com etiologia associada a fatores ambientais, genéticos ou desconhecidos (7,9). Tais distúrbios do desenvolvimento, podem ser identificados na criança no pós-parto ou se manifestarem tardiamente e variam desde fenótipos brandos, que se sobrepõem aos normais, à graves alterações anatômicas, estéticas e funcionais que podem acarretar a morte (9). Nesse contexto, as AC apresentam alto índice de morbimortalidade e estão entre as principais causas de mortalidade infantil (8).

A etiologia das malformações ainda não é totalmente elucidada, contudo, as anomalias cromossômicas, representando os fatores genéticos, juntamente com os teratógenos, fatores ambientais e com a herança multifatorial, fatores genéticos e ambientais, são os fatores etiológicos melhor descritos, atualmente (7,8,9). Cerca de 25 a 50% do total de malformações são atribuídas aos fatores genéticos (29). Dentre as anormalidades cromossômicas, a Trissomia 21 é a mais comum em bebês nascidos vivos com incidência de 1/600- 1/800 na população em geral (31). Ela corresponde a segunda maior causa de mortalidade infantil no Brasil, constituindo 11,2% destes óbitos (10). A ocorrência dessa alteração genética contribui para os números da mortalidade infantil e é diretamente dependente de fatores tais como, qualidade do tratamento médico e cirúrgico oferecido. Dessa maneira, é de extrema importância investimentos em estratégias que auxiliem o diagnóstico precoce e o acompanhamento das crianças portadoras, a fim de minimizar seus riscos e incidências. Sendo assim, a análise da anatomia fetal, via exames de imagem no início da gestação, permite o rastreamento e o diagnóstico de anomalias congênitas a partir da detecção de anormalidades marcadoras de anomalias cromossômicas (11).

A ultrassonografia morfológica, realizada no segundo trimestre gestacional, consiste em um exame essencial para a avaliação do bem estar fetal, possibilitando a predição, mesmo antes do nascimento, da existência de malformações congênitas (11). Tal previsão se tornou possível desde que o aperfeiçoamento dos exames de imagem possibilitaram a identificação de marcadores no período gestacional (16,17).

Entre os marcadores ultrassonográficos de cromossomopatias, destacam-se aqueles que representam uma malformação fetal, tais como, cardiopatia, holoprosencefalia, estenose duodenal, entre outros, aqueles que constituem um sinal fenotípico, braquicefalia, fêmur curto,

clinodactilia e por fim, aqueles que representam, apenas um sinal ultrassonográfico, podendo ser um foco ecogênico, um intestino heiperecogênico, entre outros achados (17).

Nesse contexto, entre os possíveis marcadores para malformações fetais, frequentemente associado as trissomias 12, 13 e 18, a monossomia do X, a triploidia e as translocações não balanceadas, está o sinal do “Golf Ball” (SGB) (1,3). O SGB ou foco ecogênico intracardíaco foi descrito pela primeira vez como uma alteração histopatológica no coração de um feto por Schechter e colaboradores em 1987 e, desde então, seu significado clínico vem sendo discutido. Durante algum tempo, o SGB foi caracterizado, por ultrassonografistas e ecocardiografistas, como um achado benigno, visto que quando sua ocorrência é isolada não há relevância clínica associada, tão pouco predição, nesses casos, de malformações fetais (2,11). Atualmente, é entendido como uma representação ultrassonográfica da mineralização do músculo papilar do coração fetal (4.1). É um achado apresentado no exame de ultrassom do coração do feto a partir do 2º trimestre de gravidez e, na maioria dos casos, desaparece espontaneamente por volta da 22ª e 25ª semana de gestação (Figura 1) (14). Acomete mais frequentemente a valva mitral (60%) seguido por múltiplos focos em ventrículo esquerdo (16%), ventrículo direito (7%) e em ambos os ventrículos (16%) (2,5,11).

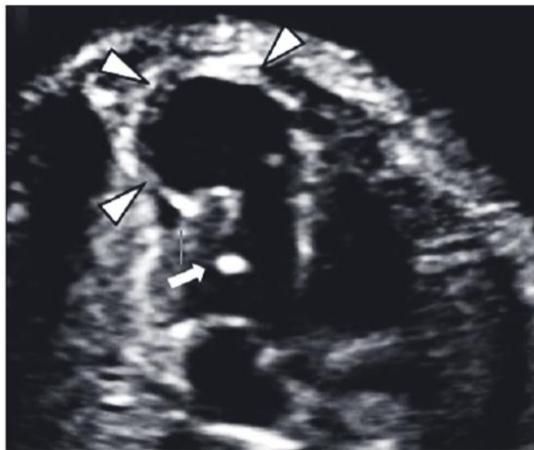


Figura 1- Ultrassonografia, das quatro câmaras do coração fetal, 22 semanas de gestação. Divertículo próximo ao ápice do ventrículo esquerdo (pontas de seta) e SGB no ventrículo esquerdo (seta) (Adaptado de Costa et al., 2018)(14).

A etiologia do SGB ainda não é completamente elucidada e no Brasil, a incidência desse achado ultrassonográfico precisa ser mais bem delineada, visto que a média descrita, entre 0.5% e 20%, é estabelecida com base em fontes internacionais frente à carência de dados brasileiros (11,32,33).

Embora o significado clínico do SGB ainda seja controverso, alguns autores estabeleceram uma estreita relação entre esse achado e as alterações cromossômicas fetais, sobretudo a Síndrome de Down (2,34,35,36), apontando o SGB como um potencial marcador ultrassonográfico para anormalidades cromossômicas.

Dessa maneira, frente à importância do estabelecimento precoce do diagnóstico das anomalias cromossômicas, que têm grande impacto na morbimortalidade infantil, associada à escassez de dados que ainda colocam as evidências da direta associação do SGB com aneuploidias, sobretudo a síndrome de Down, como inconclusivas, estudos que avaliem a prevalência desse achado ultrassonográfico e o relacione com anomalias fetais é de extrema importância visto o alto potencial do SGB como marcador para predizer malformações congênitas.

2. JUSTIFICATIVA

O advento de novas técnicas ultrassonográficas, bem como a evolução dos equipamentos para a realização desta, tornou possível a identificação de marcadores que predizem a existência de anomalias fetais relacionadas às síndromes diversas ainda no período gestacional. O aprimoramento das técnicas propiciou o diagnóstico precoce das anormalidades fetais, o que impactou significativamente a relação dessas anomalias sobre a mortalidade infantil. O SGB foi apontado como um potencial marcador ultrassonográfico para anomalias cromossômicas visto sua associação frequente com as trissomias 21, 9, 13 e 18, a monossomia X, a triploidia e as translocações não balanceadas.

Contudo, a discussão ainda se mostrou controversa, já que alguns autores consideram baixa a relevância funcional do foco ecogênico intracardíaco como marcador para anomalias fetais. Frente a esse impasse, estudos que avaliem a prevalência desse achado ultrassonográfico e o relacione com anomalias fetais são de extrema importância para a melhor elucidação do tema.

Ademais, uma vez comprovada a relação direta entre SGB e as anomalias fetais, mais um marcador poderia ser utilizado para o diagnóstico precoce melhorando as possibilidades de intervenções. Além disso, informações acerca do tema seriam capazes de contribuir para o estabelecimento das médias nacionais da ocorrência do SGB, já que a escassez de dados obriga a comunidade médica do país a avaliar a ocorrência do sinal com base em médias e critérios internacionais.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar revisão bibliográfica acerca da potencial relação entre os casos de SGB e a trissomia 21.

3.2 ESPECÍFICOS

- Identificar a relação entre o SGB e as anomalias cromossômica, com ênfase na síndrome de Down.
- Levantar o potencial do SGB como marcador de cromossomopatia.
- Discutir o significado clínico do SGB.

4. METODOLOGIA DA PESQUISA

O presente trabalho é fruto de uma revisão de literatura, de modo que esta propicia a síntese do conhecimento e análise crítica dos estudos. A questão norteadora deste trabalho foi a síndrome do Golf Ball associado a trissomia do cromossomo 21. Na intenção de obter estudos capazes de discutir sobre essas patologias isolados e associadas, foi efetuada uma busca on-line nas plataformas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), UpToDate, em que foram usados os seguintes descritores: “síndrome do golf ball” “translucência nucal” “ecocardiografia fetal” “patologia histológica” “trissomias 13 e 21” “foco ecogênico” “anomalias” “malformação congênita”. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos publicados que não respeitaram um período determinado de tempo, de qualquer idioma, com abordagem qualitativa e quantitativa sobre o SGB associado com a Trissomia do cromossomo 21 e com outras síndromes. Foram excluídos teses e editoriais de jornais sem caráter científico. Após a aplicação dos critérios e o refinamento da busca a partir da leitura dos resumos dos artigos pré-selecionados, a amostra restringiu-se a 31 artigos os quais compõem a revisão.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As anomalias congênitas, por definição, são todas e quaisquer modificações funcionais ou estruturais do desenvolvimento embrionário e fetal, cuja gênese ocorre antes do parto (9). Estas alterações congênitas podem estar presentes no momento do nascimento ou se manifestar em etapas posteriores da vida. Entre os fatores relacionados à etiologia, destacam-se agentes infecciosos prejudiciais à organogênese fetal, como o *Treponema pallidum* e o *Toxoplasma gondii*, causadores da Sífilis e Toxoplasmose respectivamente; os vírus da imunodeficiência humana (HIV), da rubéola, o citomegalovírus e o vírus Zika; agentes ambientais como exposição a determinados compostos químicos (substâncias e medicações teratogênicas), a radiação e fatores mecânicos (9). Além disso, extremos de idade, tipo de gestação (única ou gemelar), hábitos de vida (uso de drogas lícitas e ilícitas) e saúde materna, principalmente endocrinopatias, têm sido estudados e relacionados à maior incidência de malformações congênitas (8).

Segundo estatísticas recentes, as anomalias congênitas são distúrbios com alto índice de morbidade e constitui uma das principais causas de mortalidade infantil em nosso país, representando 11,2% dessas mortes (10). Ainda de acordo com alguns autores, ocorrem em média três milhões de nascimentos ao ano no Brasil, dos quais aproximadamente 60 mil recém-nascidos são portadores de anomalias congênitas (10).

No que se refere aos principais tipos de anomalias congênitas, estudos realizados apontam que a ocorrência destas seja na seguinte ordem de prevalência: anomalias osteoarticulares, sobretudo, polidactilia e deformidades congênitas dos pés; alterações cardiovasculares, com defeitos do septo perfazendo a maior parte das malformações cardíacas; deformidades de cabeça e pescoço, com ênfase para fenda palatina e outros defeitos de língua e faringe; anomalias genitais, cromossomopatias, sendo a Trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down) a mais prevalente; entre outras (8).

A Síndrome de Down (SD) foi descrita, pela primeira vez, em 1866 por John Langdon Down (15) e sua etiologia, associada à cópia extra do cromossomo 21, foi estabelecida em 1959 por Jerome Lejeune (25). Assim, por definição, a SD trata-se de uma anormalidade cromossômica que se caracteriza pela trissomia do cromossomo 21, correspondendo à aneuploidia autossômica mais comum (21). Embora haja considerável variação fenotípica entre os portadores da síndrome, a deficiência intelectual, somada a uma variedade de achados clínicos, tais como, complicações cardíacas, desordens pulmonares, oncológicas e

hematológicas, entre outras, caracterizam essa aneuploidia (22). Tais características clínicas da síndrome são atribuídas à terceira cópia do cromossomo 21, já que a perda do balanço genético com a dose extra dos genes do cromossomo 21, é associada ao fenótipo característico apresentado pelos portadores (13,22).

Nesse contexto, em que os fatores genéticos estão associados à cerca de 25 a 50% do total das malformações congênitas (29), a detecção das alterações cromossômicas constitui fator importante para a Perinatologia e a Medicina fetal, visto que além dessas anormalidades estarem intimamente associadas à morte perinatal e à deficiência infantil, também representam a principal indicação para o diagnóstico pré-natal invasivo (24). Assim, a ultrassonografia obstétrica vem se consolidando como exame essencial, sobretudo quando realizada da 18^a a 24^a semana gestacional, por possibilitar a identificação de muitas anormalidades fetais (26,27).

Atualmente, a SD pode ser diagnosticada ainda no período gestacional, por meio de exames laboratoriais e imagiológicos realizados durante o acompanhamento de pré-natal. Por outro lado, o diagnóstico pode ser feito também após o nascimento do bebê, sobretudo pelo fenótipo comum aos portadores desta cromossomopatia, como por exemplo, cabeça mais arredondada, olhos puxados, boca pequena, entre outras (13).

Os testes genéticos podem ser realizados a partir da nona semana de gravidez, estes se baseiam na coleta de uma amostra sanguínea materna, a partir da qual serão extraídos fragmentos de DNA fetal para rastrear problemas cromossômicos específicos (13). Além disso, outros métodos de investigação estão disponíveis, como a ultrassonografia morfológica, translucência nuchal, biópsia do vilocorial e amniocentese (13). O ultrassom morfológico deve ser realizado no segundo trimestre de gravidez, mais precisamente até a 24^a semana, os achados descritos para a trissomia do 21 na ultrassonografia são diversos, dentre eles: fêmur encurtado, ossos do nariz curtos, falange média do 5^o dedo dos membros superiores ausente ou hipoplásica e úmero encurtado (14). A medida da translucência nuchal pode ser obtida por meio de imagem ultrassonográfica do acúmulo de líquido na região posterior do pescoço fetal, que ocorre com mais exuberância entre a 10^a e a 14^a semanas de gestação, período que recomenda-se a realização do exame. Nesse sentido, verifica-se associação entre o aumento da espessura da translucência nuchal e a presença de anomalias cromossômicas (12). A biópsia do vilocorial consiste na análise de uma amostra de parte da placenta entre a 10^a e a 12^a semana de gravidez, é um método altamente preciso para diagnosticar anormalidades cromossômicas como a síndrome de Down,

no entanto, é bastante invasivo e oferece riscos para sua realização (13). Já a amniocentese, que se resume na coleta do líquido amniótico para posterior análise, pode ser feita a partir da 15ª semana gestacional (13).

Dessa maneira, é possível observar que o rastreamento da Trissomia 21 passou por significativa evolução, ao longo dos anos, deixando de considerar a simples avaliação da idade materna como fator principal de risco, na década de 70, para assumir uma associação de testes que avaliam o risco individual da gestante (18). Cronologicamente, nas décadas de 80 e 90 passou a ser considerados fatores maternos, tais como idade e história prévia de alteração cromossômica em gestação anterior e marcadores bioquímicos no segundo trimestre (estriol, hCG e alfafetoproteína) (18). Atualmente, avalia-se, em conjunto, idade materna, translucência nugal e os marcadores bioquímicos no primeiro trimestre, como por exemplo, a presença ou ausência do osso nasal fetal, a medição do índice de pulsatividade do ducto venoso e a presença ou não da regurgitação da valva tricúspide, pode elevar para mais de 95% a taxa de identificação de aneuploidias e, reduzindo, por sua vez, para 3% a taxa de indicações para teste invasivos (18,19,30,20).

Assim, desde a década de 80, vários achados ultrassonográficos, por serem correlacionados com cromossomopatias, têm sido denominados marcadores ultrassonográficos de cromossomopatias (17). Dentre eles, os marcadores maiores são os fortemente associados à cromossomopatias, tais como, holoprosencefalia, cardiopatias, estenose duodenal e os marcadores menores, classificados assim por estarem fracamente associados a cromossomopatias, quando diagnosticados isolados (28).

Discutido, por alguns autores, como um marcador menor, o foco ecogênico intracardíaco (Golf Ball ou pérola) é definido como um tipo de microcalcificação muscular normalmente encontrado nos ventrículos cardíacos, com maior predominância no esquerdo (4.1,28). Esse arranjo aparece perto do músculo papilar e move-se com a válvula mitral ao longo do ciclo cardíaco (11). Sua etiologia é apontada como multifatorial, podendo as causas ocorrer de forma isolada ou não, entre elas, destaca-se, idade materna > 35 anos, gestações múltiplas, complicações perinatais, gestantes com comorbidades genéticas, infiltrados inflamatórios, alterações vasculares além de outras características de malformação fetal associada, como translucência nugal aumentada (1,2,3,4.1,11).

A incidência do SGB tem grande variação, oscilando entre 0,5 e 20%, com a média de 5,6%, sendo que alguns autores apontam uma incidência maior na população asiática (30%) (2). A idade gestacional mais intimamente relacionada encontrada está entre 16 e 31 semanas de gestação e a idade materna média entre 28,6 a 29,54 anos, variando de 14 a 44 anos (4,11). Dos 150 fetos avaliados, 144 (96%) apresentaram focos ecogênicos localizados no ventrículo esquerdo (4,11).

D. Bettelheim, J. Deutinger and G. Bernaschek (1999), observaram a associação SGB e outras malformações, relatando que entre 139 fetos com focos ecogênicos do coração, 78,42% foram casos isolados e 21,58% foram associados a malformações, destes, 6,6% tinham Trissomia do 21 (6).

O SGB é descrito como um achado benigno (4.1), observado tanto pelo ultrassom (USG) quanto pelo ecocardiograma. A princípio, a suspeita é levantada em exames do pré-natal da gestante, em uma análise morfológica por meio do ultrassom vaginal com transdutor de alta frequência que possibilita além do estudo da anatomia fetal, o diagnóstico de anomalias congênitas ainda no primeiro trimestre de gestação (1). Em casos de alteração anatômica no USG, é necessária uma investigação detalhada pelo cardiologista pediátrico, por meio do ecocardiograma com doppler (1). Além desses métodos mais rotineiramente utilizados, o estudo anatomopatológico também auxilia no diagnóstico (2). Isso porque, pode indicar marcadores cromossômicos fetais sugestivos de alterações genéticas associadas e/ou desencadeadoras do foco hiperecogênico, como hipo ou hipertelorismo ocular, fissura palpebral pequena, prega epicântica, fenda palatina e labial, assimetria facial, entre outros (1).

A morbidez em bebês com trissomia do cromossomo 21 inclui uma incidência de 30% a 50% de defeitos cardíacos congênitos, com uma incidência de quase 100% de retardo mental, e uma incidência de 50% de outras malformações estruturais não cardíacas (3). Ademais, o aumento da TN (>3mm), recorrente em fetos com SD, tem sido atribuído a distúrbios hemodinâmicos do feto decorrente de defeitos da anatomia do coração ou dos grandes vasos (1). De acordo com o relatório de Benacerraf e colaboradores, o foco deve ser incorporado no índice de pontuação ultrassonográfica para identificar fetos com trissomias autossômicas (4,1).

Nesse contexto, embora alguns estudos considerem o SGB uma variante normal, alguns autores o discutem como uma associação de pequeno risco para aneuploidias, visto sua importância clínica por estar frequentemente associado às trissomias 21, 13 e 18, à monossomia

X, à triploidia e às translocações não balanceadas (1,3). Ademais, outras anormalidades, tais como, hipoplasia renal, podem estar associadas (3).

Perante o diagnóstico de SGB, durante o exame ultrassonográfico morfológico fetal, sua associação com cromossomopatia ou outros fatores de risco como idade materna avançada, exige uma avaliação mais minuciosa (2). Contudo, quando detectado de forma isolada, isto é, não coexistindo com outras anormalidades, nenhuma repercussão para a saúde fetal tem sido notificada (11).

A sugestão do SGB como um indicativo para a ocorrência de anomalia congênita é embasada por alguns autores que demonstraram risco significativamente aumentado da ocorrência de trissomia 21 se o foco ecogênico ocorrer em combinação com outros marcadores menores de síndromes, tais como, idade materna avançada, testes de alterações cromossômicas, análise de líquido amniótico, e que sugerem o SGB como sendo um achado útil no rastreamento de anormalidades do desenvolvimento embrionário (31).

Alguns autores demonstraram que a associação do SGB com anormalidades fetais deve ser entendida levando em conta fatores de risco tais como, história anterior de feto com cromossomopatia, idade materna avançada e valor de translucência nucal (TN) superior a 3 mm (1,2,11). O exame de rotina TN, realizado no primeiro trimestre da gravidez, verifica o acúmulo de líquido na nuca do feto com o intuito de prever anomalias no cromossomo, como a Síndrome de Down, e problemas cardíacos (12). Sabe-se que uma quantidade significativa de fetos portadores de síndrome de Down apresenta medida de TN superior a 3 mm, aumento este associado, por alguns autores, ao distúrbio hemodinâmico, resultante de defeitos anatômicos no coração ou nos grandes vasos do feto (1). Assim, Murta & Merçon-de-Vargas (2001), sugeriram que a trissomia do 21, juntamente com as trissomias 9, 13 e 18, a monossomia X, a triploidia e as translocações não-balanceadas, constituem anomalias cromossômicas associadas com o aumento da TN, comunicação interventricular, SGB e hiperecogenicidade intestinal.

Não obstante, estudos prévios, com o intuito de verificar a existência da relação histológica entre o SGB e a trissomia 21, analisaram, de forma prospectiva, cortes histológicos de 415 fetos, sendo 126 portadores da trissomia 21 e 23 portadores da trissomia 13 (3). Uma discreta calcificação central do músculo papilar e um infiltrado linfocitário epicárdico ventricular focal, detectadas respectivamente em 16% e 24% de casos com trissomia 21, foram as duas anormalidades histológicas do coração fetal identificadas e correlacionadas com anormalidades

cariotípicas específicas (3). Foi demonstrado que quando ambas as anormalidades histológicas estiveram presentes, trissomia 21 foi detectada em 5 dos 6 casos, levando os pesquisadores a concluir que infiltrado linfocitário epicárdico ventricular focal é característico da trissomia 21 e que microcalcificações do músculo papilar são típicas na trissomia 13 e 21, mas que mais estudos são necessários para determinar se a calcificação do músculo papilar pode ser útil no rastreamento ultrassonográfico pré-natal para anomalias cromossômicas (3). Vale ressaltar que, ângulo ilíaco maior que 90°, fêmur curto, além de hiperecogenicidade dos intestinos e a pieloectasia renal são marcadores ultrassonográficos já conhecidos para a SD no segundo trimestre da gestação (1,4).

Corroborando esses achados, outros estudos apontam a prevalência de focos ecogênicos do coração fetal associada à incidência de cariótipo anormal como um achado ainda indeterminado (10). Alguns trabalhos não encontraram correlação entre a ocorrência da SD e o SGB e descreveram esse achado como uma variante normal do desenvolvimento dos músculos papilares e cordas tendíneas (4,37,38). Ademais, discutiram que embora alguns poucos casos possam associar o SGB a um maior risco para aneuploidias, esse indicador não possui relevância funcional comparado a cistos do plexo coroide, intestino hiperecogênico, hidronefrose leve; outros marcadores sonográficos já descritos e associados à SD (4).

7. CONCLUSÃO

Por todo o exposto e após a revisão bibliográfica criteriosa e análise dos artigos selecionados, conclui-se que o Sinal do Golf Ball associado a Trissomia do cromossomo 21 ainda carece de referências, estudos quantitativos e novos trabalhos para fidedignidade da associação. No entanto, apesar de haver relação entre ambos, por conjugarem de riscos cardiológicos comuns - alguns já contemplados e conhecidos na Síndrome de Down - e outros abordados quando associados ao sinal, ainda assim não há relação de sobreposição de diagnóstico direta entre eles e sim de gravidade do prognóstico.

Na maior parte das vezes, o diagnóstico é por meio da ultrassonografia e a importância do estudo entre essas alterações deve levar em consideração dados como idade materna, idade gestacional, hábitos de vida maternos e ainda contemplar histórico familiar, gestacional anterior, dentre outros.

O elo comum a esses problemas é, na maior parte das vezes, multifatorial. É importante manter essa lembrança, para precaver familiares que buscam a detecção precoce, mas não tem explicações específicas da etiologia problema. Por fim, apesar de haver um risco significativamente maior da associação, é importante a investigação precoce com o objetivo de não retardar qualquer intervenção necessária e buscar marcadores precoces de patologias associadas ou não as benignas alterações do SGB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murta CGV, Merçon-de-Vargas PR. Trissomia do cromossomo 9 associada com aumento da translucência nucal: correlação ultra-sonográfica e anatomopatológica – relato de um caso. *Radiol Bras* 2001; 34(2):105–108.
2. Lopes MAB. Polêmica em ecocardiografia fetal: O golf Ball tem significado clínico?. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46(4): 289-311.
3. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992;23:1130–40.
4. Bettelheim D, Deutinger J, Bernascheck G. The value of echogenic foci (“golf balls”) in the fetal heart as a marker of chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:98-100.
- 4.1.
5. Vaibhav B, Nadine O, Mamta C, Mary E, Arthur M.D. “Golf Ball” in the Left Ventricular Outflow Tract? *Images in Anesthesiology* 2018; 128:388.
6. ACHIRON, R. et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal heart echogenic foci: no correlation with Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, v. 89, n. 6, p. 945-948, 1997.
7. Santos RS, Dias IMV. Refletindo sobre a malformação congênita. *Rev Bras Enferm* 2005; 58(5):592-6.
8. COSME, HW; LIMA, LS; BARBOSA, LG. Prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. *Rev. Paul. Pediatr.*, 35(1): 33-38. 2017.
9. Mendes IC, Jesuino RSA, Pinheiro DS, Rebelo ACS. Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. *Rev Med Minas Gerais* 2018; 28: e-1977.
10. Lima ID, Araújo AA, Medeiros WMC. Perfil dos óbitos por anomalias congênitas no Estado do Rio Grande do Norte no período de 2006 a 2013. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.* 2017; 16 (1): 52 – 58.
11. Trovo AGT, Schleich IS, Amaral V. Avaliação da ocorrência do sinal de golf ball em ultrassonografia morfológica e sua relação com a idade materna e outras alterações congênitas. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2018;20(2):73-6.
12. Murta CGV, França LC. Medida da Translucência Nucal no Rastreamento de Anomalias Cromossômicas. *RBGO* 2002 v. 24, nº 3.

13. ARUGUMAM, A.; RAJA, K.; VENUGOPALAN, M.; CHANDRASEKARAN, B.; SAMPATH, KK.; MUTHUSAMY, H.; SHANMUGAM, N. Down Syndrome — A Narrative Review with a Focus on Anatomical Features RASEKA. *Clinical Anatomy* 29:568–577, 2016.
14. COSTA, LALC; FILHO, HAG; JÚNIOR, CFM; JÚNIOR, EA. Prenatal diagnosis of congenital left ventricular diverticulum. *Radiol Bras. Mar/Abr*;51(2):123–138. 2018.
15. DOWN JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital, *Clinical Lecture and Report* 3:259–262. 1866.
16. Esper WS. Ultrassonografia no diagnóstico das múltiplas malformações fetais. In: Mustacchi Z, Peres S, orgs. *Genética baseada em evidências: síndromes e heranças*. São Paulo: CID; 2000. p.555-70.
17. Faria M, Pettersen H. Marcadores ultrassonográficos menores de cromossomopatias. *Rev Bras Ultrassonogr*. 2010;9(12):8-11.
18. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 31(6):618-24; 2008 (a).
19. Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, Neksasova K, Nicolaides KH. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn*.;28(13):1209–13. 2008 (b)
20. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 45(1):42–7, 2015.
21. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bulletin De L'academie Nationale De Medecine* 143:256, 1959.
22. MARILYN, J; BULL, MD. Down syndrome. *n engl j med* 382;24 nejm.org June 11, 2020.
23. Murta CGV. Foco ecogênico no coração fetal: importância clínica. *Femina* 2000;28:253–5.
24. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*;31(1):3–6. 2011.
25. Patterson D, Costa AC. Down syndrome and genetics—A case of linked histories. *Nat Rev Genet* 6:137–147. 2005.

26. Sabbagha RE, Sheikh Z, Tamura RK, DalCompo S, Simpson JL, Depp R, et al. Predictive value, sensitivity, and specificity of ultrasonic targeted imaging for fetal anomalies in gravid women at high risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(7 Pt 1):822-7.
27. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation – a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG*. 2006;113(6):664-74.
28. SOHL, BD; SCIOSCIA, AL; BUDORICK, NE; MORRE, TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol*. 181(4). 1999.
29. THOMÉ LCC, SODRÉ EFLM. Incidência de malformação congênita diagnosticadas em recém-nascidos no berçário do hospital da santa de misericórdia do pará, período de janeiro de 1996 a maio de 1999. *Rev Paraense de Medicina*; 15(1): 41-6; 2001.
30. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther*;35(2):118–26. 2014.
31. Wrede E, Knippel AJ, Verde PB, Hammer R, Kozlowski P. Isolated Echogenic Cardiac Focus: Assessing Association with Trisomy 21 by Combining Results from a Prenatal Center with a Bayesian Meta-Analysis. *Journals Platform within Thieme Connect* 2020 março 09; 5: E98–E105.
32. Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souter VL, Uhrich SB, et al. Echogenic intracardiac focus in 2nd-trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. *Radiology*. 2000; 216(2):450-6.
33. Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the midtrimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21(4):354-8.
34. Brown DL, Roberts DJ, Miller WA. Left ventricular echogenic focus in the fetal heart: pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1994;13:613–16.
35. Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 86:998–1001.

36. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC III, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology* 1995;194:217–22.
37. Levy DW, Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: a normal finding. *Am J Radiol* 1988;150:85–6.
38. Petrikovsky BM, Challenger M, Wyse LJ. Natural history of echogenic foci within ventricles of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:92–4.